

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA ATOMOKSETİN
KULLANIMININ P DALGA DİSPERSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nida ÇINAR POLAT

DANIŞMAN

Doç. Dr. Bülent KOCA

ŞANLIURFA

2015

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA ATOMOKSETİN
KULLANIMININ P DALGA DİSPERSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nida ÇINAR POLAT

DANIŞMAN

Doç. Dr. Bülent KOCA

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından
..... tarih ve protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2015

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütölmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Doç. Dr. Bülent KOCA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniėindeki uzmanlık eğitimim süresince yetiŐmemde büyük emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok Őey kazandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. C.Dost ZEYREK, Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK, Doç. Dr. Ali ATAŐ, Doç. Dr. Kabil SHERMATOV, Doç. Dr. Mustafa ÇALIK ve Yrd. Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalıŐmalarımda ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum, değerli arkadaşlarım Çocuk Kliniği asistanlarına, hemŐirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Tez çalıŐmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Hasan KANDEMİR ve Yrd. Doç. Dr. İbrahim KORUK'a teşekkür ederim.

Son olarak bugünlere gelmemde emeği olan aileme sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Nida ÇINAR POLAT

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Etyoloji	6
2.1.4. Değerlendirme	6
2.1.5. DSM-V'e Göre Tanı Ölçütleri	8
2.1.5.1. Dikkatsizlik	8
2.1.5.2. Hiperaktivite	9
2.1.5.3. İmpulsivite (Dürtüsellik)	9
2.1.6. DEHB Alt Tipleri	10
2.1.6.1. DEHB- Bileşik Tip	10
2.1.6.2. DEHB- Dikkatsizliğin Ön Planda Olduğu Tip	10
2.1.6.3. DEHB – Hiperaktivite ve Dürtüsellikğin Ön Planda Olduğu Tip	11
2.1.7. Eşlik Eden Hastalıklar	11

2.1.8. Tedavi Yaklaşımları	12
2.1.8.1. Farmakoterapi	12
2.1.8.1.1. Stimulan Dışı Tedavi	13
2.1.8.1.2. Davranışsal Tedavi	14
2.1.9. Gidiş ve Sonlanım	14
2.2. Atomoksetin	14
2.2.1. Terapötik Endikasyonlar	15
2.2.2. Atomoksetin Kullanımı	15
2.2.3. Atomoksetin Yan Etkileri	16
2.2.3.1. Karaciğer Fonksiyonları	16
2.2.3.2. Özkıyım Düşünceleri	17
2.2.3.3. Uzun Dönemde Atomoksetin: Boy, Kilo ve KVS Etkileri	17
2.3. Kardiyovasküler Sistem	18
2.3.1. Sempatik Sinir Sistemi	19
2.3.2. Parasempatik Sinir Sistemi	19
2.3.3. Otonom Sinir Sistemi ve Kalbe Olan Etkileri	20
2.4. Elektrokardiyogram	21
2.4.1. Kalbin Uyarı İletim Yolları	21
2.4.2. EKG Derivasyonları ve Derivasyon Ekseni Kavramı	23
2.4.3. Elektriksel Potansiyel Kaynağı Olarak Kalp	26
2.4.3.1. Atriyum Depolarizasyonu	26
2.4.3.2. Atriyum Repolarizasyonu	27
2.4.4. Normal Elektrokardiyogram	27
2.4.4.1. P Dalgası	28
2.4.4.2. PR Dalgası	29
2.4.4.3. P Dalga Süresi ve P Dalga Dispersiyonu	29

2.4.4.4. QRS Kompleksi	30
2.4.4.5. T Dalgası	31
2.4.4.6. QT Mesafesi	32
3. MATERYAL VE METOD	33
3.1. Yapılan İstatiksel Analizler	33
4. BULGULAR	34
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	34
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	38
KAYNAKLAR	39

TABLO LİSTESİ**SAYFA NO**

Tablo-1: Hasta grubunun demografik özellikleri	34
Tablo-2: Hasta grubunun Atomoksetin tedavisi öncesi ve tedavisinin 5. haftasındaki kan basıncı ve KTA' nın karşılaştırılması	35
Tablo-3: Hasta grubunun Atomoksetin tedavisi öncesi ve tedavisinin 5. haftasındaki Pmin, Pmax ve PDD' nun karşılaştırılması	35

Œekil-1: EKG dalgaları ve dalga aralıkları	22
Œekil-2: Göğüs Derivasyonları	24
Œekil-3: Üç bipolar taraf derivasyonu ekseni ile oluşturulan Eintohoven üçgeni	25
Œekil-4: Elektrokariyogramdaki standartlaşmayı sağlayan 1 mV'luk test dalgası	27
Œekil-5: EKG'de yer alan dalgaların ve aralıkların elektriksel etkinliğe ilişkin karşılıkları	28
Œekil-6: PR aralığının ölçümünde izlenecek yol	29

KISALTMALAR

AACAP	: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry
AF	: Atriyal Fibrilasyon
AV	: Atriyoventriküler
DEHB	: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)
FDA	: Food and Drug Administration
EKG	: Elektrokardiyogram
ICD	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem
KTA	: Kalp tepe atımı
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
MAO	: Monoamin oksidaz enzimi
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MTA	: Multimodal treatment study of children with ADHD
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
PAF	: Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon
PDD	: P Dalga Dispersiyonu
Pmax	: En uzun P dalgası
Pmin	: En kısa P dalgası
SA	: Sinoatriyal
TAd	: Diastolik Kan Basıncı
TAs	: Sistolik Kan Basıncı

ÖZET

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA ATOMOKSETİN KULLANIMININ P DİSPERSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Nida (ÇINAR) POLAT

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Bu çalışmada supraventriküler aritminin bir belirteci kabul edilen P dalga dispersiyonunun (PDD); dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanılı hastalarda Atomoksetin tedavisi sonrasında artıp artmadığının araştırılması amaçlanmaktadır.

DEHB, okul öncesi çocuklarda başlayıp erişkin dönemde de devam edebilen, aşırı hareketlilik, kısa dikkat süresi ve dürtüsellikle karakterize bir bozukluktur. Çocuklarda en sık görülen psikiyatrik bozukluklardan birisidir. Tedavi edilmediği takdirde çocuğun ruhsal ve sosyal gelişimini ve eğitim hayatını olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

DEHB'nun tedavisinde psikososyal ve tıbbi girişimleri içeren çok yönlü tedavi yaklaşımları söz konusudur. Psikostimulanlar, DEHB tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Seçici noradrenalin geri alım inhibitörü Atomoksetin de, DEHB tedavisinde ikinci bir seçenek olarak kullanılmaktadır.

PDD, elektrokardiyogram (EKG) derivasyonlarındaki en uzun ve en kısa P dalga süresi arasındaki fark olarak tanımlanmıştır. EKG'deki P dalgası atriyum depolarizasyonunu göstermektedir. Düzensiz ve yavaş atriyal uyarı iletiminin, P dalga süresinin uzamasına ve PDD'nun artmasına yol açtığı ileri sürülmüştür. Çalışmamızda birçok hasta grubunda supraventriküler aritmi riskinin belirlenmesinde yararlı olduğu gösterilen PDD'nun DEHB tanılı çocuklarda Atomoksetin tedavisi sonrasındaki değişkenliği çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya DEHB tanısı alan 40 çocuk alındı. Hastaların EKG incelemeleri on iki derivasyonlu 25 mm/sn hızında ve 10 mm/mV standardizasyonunda çekim yapan EKG cihazı ile yapıldı. Tüm ölçümler elle ve aynı kişi tarafından yapıldı. EKG'de

bazal değerlendirme (ritm, hız, QRS aksı, atriyal dilatasyon, ventrikül hipertrofisi, repolarizasyon bozuklukları) yapıldıktan ve normal olduğu saptandıktan sonra EKG'de bütün derivasyonlarda P dalgaların süreleri hesaplandı. Hastalara Atomoksetin tedavisi başlandı. Tedavinin 5. haftasında tekrar EKG'leri çekilerek P dalga süreleri hesaplandı. Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 22,0 programı kullanılarak yapıldı ve $p < 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: En uzun P dalga (Pmax) ve en kısa P dalga (Pmin) süreleri, hasta grubunda sırasıyla tedavi öncesi $0,080 \pm 0,020$ sn ve $0,040 \pm 0,020$ sn, Atomoksetin tedavisi 5. haftasında ise $0,090 \pm 0,020$ sn ve $0,040 \pm 0,020$ sn bulundu. Bu değerlerin farkı olan PDD ise tedavi öncesi $0,025 \pm 0,017$ sn, Atomoksetin tedavisi 5. haftasında ise $0,020 \pm 0,010$ sn saptanarak tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,281$).

Sonuç: DEHB tanılı çocuklarda Atomoksetin tedavisi öncesi ve tedavinin 5. haftasında Pmin, Pmax ve PDD süreleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuçla Atomoksetin kullanımının supraventriküler aritmi riskini artırmadığı söylenebilir. Yine de böyle bir kanıya varmak için daha uzun süre takip süresi olan çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Anahtar kelimeler: Atomoksetin, supraventriküler aritmi, P dalga dispersiyonu

ABSTRACT

EFFECTS OF ATOMOXETINE USE ON P-WAVE DISPERSIYON IN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

Nida (ÇINAR) POLAT, MD

Specialty Thesis, Department of Pediatric

Objective: This study aims to assess whether atomoxetine increases P-wave dispersion (PWD), an indicator of supraventricular arrhythmia, in patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

Attention deficit hyperactivity disorder is characterized by hyperactivity, inattention, and impulsivity. It is primarily diagnosed in pre-school children; however, it can also affect adults. It is one of the most common mental disorders among children. If left untreated, it adversely affects a child's mental, social, and educational performance.

Comprehensive treatment of ADHD should include psychosocial and medical interventions. Psychostimulants are the primary drugs used in the treatment of ADHD. Atomoxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor, is a second-line agent.

P-wave dispersion is defined as the difference between the maximum and minimum P-wave duration recorded from multiple different surface electrocardiogram (ECG) leads. It reflects atrial depolarization. Inhomogeneous and prolonged atrial conduction time has been suggested to result in prolonged P-wave duration and increased PWD. In this study, we aimed to assess whether atomoxetine increases PWD as an indicator of supraventricular arrhythmia among pediatric patients with ADHD.

Material and Methods: A total of 40 children who were diagnosed with ADHD were included. A 12-lead ECG was performed at a rate of 25 mm/sec and on 10 mm/mV standard calibration. All measurements were done manually by a single investigator. Baseline ECG results including rhythm, QRS axis, atrial dilatation, ventricular hypertrophy, repolarization

disturbances were analyzed and P-wave duration in all leads was estimated using normal ECG findings. All patients were administered atomoxetine therapy. At Week 5, ECG was repeated and P-wave duration was re-calculated. Statistical analysis was performed using SPSS v22.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Findings: Maximum P-wave duration (P_{\max}) and minimum P-wave duration (P_{\min}) were 0.080 ± 0.02 sec and 0.040 ± 0.02 sec, respectively. At Week 5, P_{\max} and P_{\min} were found to be 0.090 ± 0.02 sec and 0.040 ± 0.02 sec, respectively. As the difference between P_{\max} and P_{\min} , PWD was 0.025 ± 0.17 sec at baseline and was 0.02 ± 0.01 sec at Week 5 following atomoxetine therapy, indicating no statistically significant difference ($p=0.281$).

Result: Our study results suggest that atomoxetine appears not to increase the risk of supraventricular arrhythmia in children with ADHD. However, further long-term studies are required to confirm this finding.

Keywords: atomoxetine, supraventricular arrhythmia, P-wave dispersion.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), okul öncesi çocuklarda başlayıp erişkin dönemde de devam edebilen, aşırı hareketlilik, kısa dikkat süresi ve dürtüsellikle karakterize bir bozukluktur. Çocuklarda en sık görülen psikiyatrik bozukluklardan birisidir. Tedavi edilmediği takdirde çocuğun ruhsal ve sosyal gelişimini ve eğitim hayatını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (1). DEHB, dünya genelinde çocukların %5-12'sini etkilemektedir (2). Ruh sağlığı merkezlerinde yapılan çalışmalarda erkek/kız oranları 3-5/1 ile 9/1 arasında değişen oranlarda bildirilirken, toplum çalışmalarında 2/1 oranında bildirilmiştir (3). Kız çocuklarda DEHB'nun sıklıkla dikkatsizlik, depresyon ve kaygı bozuklukları ile seyrettiği ve davranış sorunlarının nadir olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir. Erkeklerin ise tabloya genellikle yıkıcı davranış bozukluklarının eşlik etmesi nedeniyle, kızlara oranla kliniklere daha sık getirildikleri düşünülmektedir (4).

Biyopsikososyokültürel bir bozukluk olan DEHB'da etyoloji tam olarak bilinmemektedir. Konu ile ilgili araştırmalarda bazı olası sebepler ileri sürülmektedir. Genetik, nörokimyasal, nörofizyolojik ve nörogelişimsel farklılıklar ve psikososyal etkiler olduğu düşünülmektedir (4).

DEHB'nun tedavisinde psikososyal ve tıbbi girişimleri içeren çok yönlü tedavi yaklaşımları söz konusudur. Psikostimulanlar etkilerini prefrontal bölgede dopamin yoğunluğunu artırarak etki gösterirler ve DEHB'nun tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır (5). Seçici noradrenalin geri alım inhibitörü Atomoksetin, DEHB tedavisinde kullanılmaktadır. Uykusuzluk yan etkisinin az olması, gün boyu etki süresi, geri tepme (rebound) oluşmaması, tikleri arttırmaması, kaygı bozukluğu ve depresyon gibi eş tanıli durumlarda faydalı olabilmesi gibi avantajları bulunmaktadır. DEHB tedavisinde psikostimulan ilaçlara göre etkileri ise daha uzun süreli kullanımdan sonra sonuç vermektedir (3). Atomoksetin, merkez sinir sisteminde (MSS) presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının seçici bir inhibitörüdür. Düşük oranda seratonin ve dopamin taşıyıcılarına afinitesi bulunmaktadır. Bu özellikle frontal bölgede daha belirgindir. Norepinefrin taşıyıcıları noradrenerjik nöronların plazma membranlarında bulunurlar ve sinaptik aralıkta ki norepinefrin geri alımında rol oynarlar. Atomoksetin özellikle prefrontal kortekste presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının inhibisyonu ile dopamin ve noradrenalin düzeylerini arttırarak etki göstermektedir. Atomoksetin ağızdan alındıktan sonra, mide barsak sisteminden hızla ve tamamen emilir, emilimi yiyeceklerden etkilenmez. En yüksek plazma düzeyine 1-2 saat içinde ulaşır. Karaciğerde sitokrom P4502D6 enzim sistemi yoluyla metabolize olur, ortalama yarılanma ömrü 5,2 saattir (3,7-7,5 saat). Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaktadır

(%98,7). Bu nedenle aşırı doz alımlarında hemodializ etkili değildir. Primer aktif metaboliti 4-hidroksiatomoksetindir. Tüm metabolitleri 24 saat içinde idrar yoluyla atılır. Atomoksetinin FDA (Food and Drug Administration), Kanada Sağlık Bakanlığı İlaç Monografları ve CADDRA ADHD Practice Guidelines'de önerilen başlangıç dozu sabahları kilo başına 0,5 mg'dır. Önemli bir yan etki olmamışsa on gün aralarla kilo başına 0,8; 1 ve 1,2 mg olacak şekilde dereceli olarak doz artışı önerilmektedir. Dozu iyi tolere edemeyen, özellikle uyku hali gelişen hastalarda günlük dozun bölünerek verilebileceği bildirilmektedir. En yüksek dozun 1,4 mg/kg/gün veya 100 mg/günü geçmemesi önerilmektedir (6). Yapılan birçok çalışmada Atomoksetinin iyi tolere edildiği ve yan etki sıklığının az olduğu bulunmuştur. Çocuk ve ergenlerde bildirilen en yaygın yan etkiler karın ağrısı, iştah azalması, kusma, uyku hali, sinirlilik, halsizlik, baş dönmesi ve dispepsidir. DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde yaklaşık iki aylık Atomoksetin kullanımı sonrasında kalp tepe atımında (KTA) ortalama 8 atım/dk, sistolik kan basıncında 3 mm/Hg ve diyastolik kan basıncında 2 mm/Hg'lık artışın olduğunu bildirmiştir. (7). Bu çalışmada KTA ve kan basıncındaki artışın ilaç dozu ile ilişkili olduğu, Atomoksetin kullanıldığı süre boyunca devam ettiği ancak ilacın kesilmesi ile normale döndüğü bildirilmiştir. Sınırdaki hipertansiyonu olan çocuk ve ergenlerde Atomoksetinin kan basıncı üzerine olan etkisi bilinmemektedir (7).

P Dalga Dispersiyonu (PDD), supraventriküler aritmilerin belirleyici faktörüdür. PDD, 12 derivasyonlu yüzey elektrotların ölçülen en uzun P dalga süresi ile en kısa P dalga süresi arasındaki fark olarak tanımlanır. PDD'da artış atriyal iletim yolağının heterojenitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir; ayrıca atrial fibrilasyonun (AF) oluşumu ve tekrarlanması açısından bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (8). PDD çeşitli klinik durumlarda spesifik ve sensitif bir belirleyici olarak işe yaradığı tespit edilmiştir (8).

DEHB olan çocuklarda Atomoksetin kullanımı sonrasında yukarıda anlatılan kardiyak ilişkiler bahsedilmiştir. Sert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Atomoksetin kullanan DEHB tanılı çocuklarda ventriküler aritmi riskini gösteren QT dispersiyonu açısından değerlendirilmiş ve anlamlı bir fark bulunamamıştır (9). Bu hasta grubunda P dalga süresi ile PDD henüz değerlendirilmemiştir.

Bu çalışmamızda; Atomoksetin kullanan DEHB tanılı çocuklarda 12 derivasyonlu elektrokardiyogramda (EKG); P dalga süresi ve PDD ölçümü ile tedavi öncesine göre artmış supraventriküler aritmi riski taşıyıp taşımadıkları ve bunun etyopatogeneizde rolü araştırılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu

2.1.1.Tanım Ve Tarihçe

DEHB; yirminci yüzyılın başında tanımlanmış olan ilk çocuk psikiyatrisi bozukluğudur. Doyumsuzluk, engellenme eşiğinin düşük olması, sebatsızlık, tutarsızlık, kararsızlık, sosyal yetilerde zayıflık, yüksek motor aktivite düzeyi, dikkatini toplayabilme ve duruma odaklanma becerilerinde yetersizlik olması gibi özellikleri içerir (10). DEHB, dünya genelinde çocukların %5-12'sini etkilemektedir (2). Ruh sağlığı merkezlerinde yapılan çalışmalarda erkek/kız oranları 3-5/1 ile 9/1 arasında değişen oranlarda bildirilirken, toplum çalışmalarında 2/1 oranında bildirilmiştir.(3).

Hiperaktivite ile ilgili ilk bilgiler, 1844 yılında Doktor Hoffman tarafından yazılan *Der Struwelpeter* adlı resimli çocuk kitabında, hiperaktif çocuk tasvirleri ve gözlemlerinde yer almıştır. Tıp literatüründe ilk olarak 1902 yılında, Still tarafından tanımlanmıştır (11). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1917 yılında ortaya çıkan ensefalit salgını DEHB'na olan ilgiyi arttırmıştır. Bu salgında hastalanan kişilerde DEHB belirtilerine benzer hareketler saptanmıştır. DEHB'nun beyindeki bir hasardan kaynaklandığı düşünülmüş ve etiyolojik değerlendirmelerde organik nedenlere olan eğilim artmıştır. Strauss, görülen tablonun adını "Minimal Beyin Hasarı Sendromu" olarak değiştirerek, mental retardasyonu olan çocuklarda hiperaktivite, dikkatsizlik ve bilişsel bozuklukların organik zeminde geliştiğini vurgulamıştır (12). O dönemde, beyin hasarı ile eş anlamlı olmak üzere, algısal güçlükler ve davranış problemleri bütününe "Strauss Sendromu" denilmeye başlanmıştır (10).

Ancak 1940'lı yıllarda bu çocuklarda beyin hasarını düşündürecek bir nedene rastlanmamış ve Clements ve Peters bozukluğu "Minimal Beyin Disfonksiyonu" olarak adlandırmışlardır. Bu kavram, Mental Bozuklukların Tamsal ve Sayımsal El Kitabı -2' de (DSM-II) hiperkinetik sendrom olarak adlandırılana kadar kullanılmıştır (11). Bu adlandırmaya Mackeith tarafından uluslararası bir konferansta itiraz edilerek, alt grupların farklılığına dikkat çekilmiştir (12, 13). 1965'te *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem-9* (ICD-9)'da 1968'de DSM-II ile hastalığı bilimsel geçerli ve güvenilir sınıflandırma çabaları

başlamış, hastalığın adı “Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu” olarak değiştirilmiştir. “Davranım Bozukluğu” ile birlikte ise ‘Hiperkinetik Davranım Bozukluğu’ olarak adlandırılmıştır. DSM-III’de alt gruplara ayrılarak, “Hiperaktivitenin Eşlik Ettiği Dikkat Eksikliği” ve “Hiperaktivitenin Eşlik Etmediği Dikkat Eksikliği” olarak sınıflandırılmıştır (14). DSM-III’ de tanı Ölçütlerinde değişiklik yapılarak, hastalığın ana belirtileri “dikkat eksikliği”, “dürtüsellik” ve “hiperaktivite” olarak belirlenmiştir. Öğretmen ve ailelerle yapılan çalışmalarda dürtüselliğin, hiperaktivite ile yüksek birliktelik gösterdiği görülmüş ve DSM-IV’de tek başına tanımlanması sonlandırılmıştır. DSM-III-R’de ‘Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu’ olarak adlandırılmış, 14 belirti sıralanmış ve tanı için sekiz belirtinin olması koşulu aranmıştır (14). DSM-IV’ te bozukluk, yıkıcı davranım bozuklukları başlığı altına alınmıştır (12, 13) ve dokuz dikkat eksikliği, altı hareketlilik, üç tane impulsivite belirtisi sıralanmıştır.

DEHB, son 40 yıldır araştırmacı ve klinisyenlerin dikkatini çekmektedir ve son yıllarda da bu konuda yapılan çalışmaların sayısı hızla artmaktadır (12). DEHB’nun biyolojik temelli bir bozukluk olduğunun anlaşılması ile moleküler, genetik, nörokimyasal ve görüntüleme çalışmaları artmıştır (15). Yaklaşık olarak bir asır önce klinik tanımlamasının yapılmasına ve yarım asırdır başarıyla tedavi edilmesine karşın DEHB’ nun tanısal geçerliliği çok uzun yıllar tartışmalara konu olmuştur. Oysa DEHB sadece psikiyatride değil tüm tıp alanları içerisinde tüm yönleriyle en iyi araştırılmış olan hastalıklardandır. 1998 ve 2004 yıllarında yayınlanan ‘Avrupa Hiperaktivite için Uygulama Kılavuzu’ ABD ve Kanada’dakiyle çok benzer tanı ve tedavi uygulamalarına yer vermiştir.

Dikkat sorunları: DEHB bulunan çocuklar dağınık, unutkan, eşyalarını kaybetmeye yatkın, hayalci ve dışarıdan kontrol olmadan görevleri bitiremeyen çocuklardır.

Hiperaktivite: Çocuğun kendi yaşlarıyla karşılaştırıldığında belirgin olarak fazla hareketli olması; bu davranışlarının, oyun, anaokulu, okul gibi günlük işlevlerde, aile veya öğretmenler için sorun oluşturması gerekmektedir (16). Okul yaşındaki çocuklar da benzer davranışlar gösterirler, ancak bu belirtiler daha küçük çocuklara göre daha düşük şiddette ve sıklıktadır. Ergen ve yetişkinlerde hiperaktivite belirtileri ise huzursuzluk ve sessiz etkinliklere yoğunlaşmada zorlanmalar şeklindedir. El yazıları genelde kotudur, sportif faaliyetlerde göz-el koordinasyonu yetersizdir, hafif nörolojik bulgular (becerisizlik) vardır, uyarıcı ortam arama ihtiyacı görülür.

Dürtüsellik (İmpulsivite): Acelecilik, istekleri erteleyememe, sorulan sorulara çok çabuk cevap verme, başkalarının sözlerini kesme ve sırasını beklemekte güçlük çekme gibi özellikler dürtüsellik sorunları bulunduğunu düşündürür (12). Dürtüsellik, eşyalara tekme atılması, insanlara çarpma, sıcak bir tavanın tutulması gibi kazalara neden olabilir (16).

2.1.2. Epidemiyoloji

DEHB oldukça sık görüldüğü bilinmesine karşın, bugüne kadar yapılmış olan araştırmalarda farklı yöntem ve tanı koyma ölçütleri kullanıldığından, bu konuda kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. DEHB en sık okul çağı çocuklarında görülür ve daha ileri yaşlarda görülme sıklığı düşer (17).

Tüm dünyada DEHB sıklığının benzer bir dağılım gösterdiği ortaya konulmuştur (18). Ülkemizde yapılan araştırmalarda çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvuru sıralamasında DEHB yedinci ya da onbeşinci sırada yer almıştır. Kentsel kesimde ilkokul çocuklarına yönelik bir yaygınlık çalışmasında DEHB'nun %6,5 oranında bulunduğu bildirilmiştir (19). Ancak Türkiye' de DEHB' nun yaygınlığını belirleyen geniş ölçekli alan çalışmaları bulunmamaktadır.

Bozukluk erkeklerde daha sıktır, erkek/kız oranı duruma bağlı olarak (genel toplum ya da klinik gibi) 4/1 ile 9/1 arasında değişmektedir (12). Kızlarda eşlik eden davranış bozuklukları daha az görüldüğünden ve daha fazla oranda dikkat eksikliği alt tipi görüldüğünden erkeklerin kliniğe başvuru oranları kızlardan dokuz kat fazladır (9).

Aile çalışmalarında kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında, bu bozukluğun genetik bileşeninin probandların (DEHB yönü ile genetik olarak incelenen bireylerin) ailelerinde görülme sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (19).

DEHB belirtileri sıklıkla ergenlik döneminde de vardır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocukların çok önemli bir bölümünün ergenlik (%80) ve erişkinlik dönemlerinde (%65) de DEHB tanısı aldığına dair çalışmalar da mevcuttur (19). Belirtilerin sürekliliği ile ilgili belirleyiciler; ailede DEHB öyküsü, psikososyal durum, eşlik eden davranım bozukluğu, duygudurum bozukluğu ve anksiyete bozukluğunun varlığıdır.

Çocukluğunda DEHB tanısı alanlarda, antisosyal kişilik bozukluğu ve alkol-madde kullanım bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklar daha sık görülmektedir. Kapasitenin altında

okul başarısı gösterme veya okuldan atılma gibi akademik sorunlara, sık kazaya uğrama veya kazalara neden olma, sık boşanma, erken yaşta gebelik, düşük iş başarısı veya işsizlik gibi sosyal risklere daha fazla maruz kalmaktadırlar (18).

2.1.3. Etiyoloji

DEHB, çocuk ve ergen psikiyatrisinin en önemli bozukluklarından birisidir. Bu kadar sık karşılaşılan bir bozukluk olmasına karşın nedenlerine ilişkin kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Genel kanıya göre, DEHB farklı patolojilerin ortak semptomolojisidir (20).

Bozukluğun oluşumunda organik ve sosyal nedenler üzerinde durulmuştur. Konu ile ilgili araştırmalar, genetik, beyin görüntüleme, nörokimyasal değişiklikler ve psikososyal nedenleri belirlemeye yönelik olarak sürdürülmektedir (21).

Etiyolojisinde en önemli faktör kalıttır. Olguların %55' inde aile öyküsü vardır. İkiz ve evlat edinme çalışmaları DEHB etiyolojisinde kalıtımın en önemli etken olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Tek yumurta ikizlerinde eş zamanlı hastalanma oranları %51, çift yumurta ikizlerinde %33'tür (25). Yapılan kromozom analizleri sonucu, 16p13 bölgesi ve 17p11 bölgesi en riskli bölgeler olarak görülmektedir (22).

2.1.4. Değerlendirme

DEHB tanısı koymak özgün bir tanısal test aracı olmadığı için kolay değildir. Sıklıkla eşlik eden başka bir bozukluk bulunduğu için tanı koymak daha da karmaşık bir hale gelebilir. DEHB ve diğer davranış sorunlarının tanısının konulması olabildiğince fazla kaynaktan bilgi alınarak ve çeşitli değerlendirmeler sonucunda gerçekleştirilir.

Anne-baba ve çocukla görüşme, anne-baba, öğretmen ve okulun rehberlik birimi, etüt, spor hocası, çocuğu yakından tanıyan akrabalar gibi gerekli görülen diğer kaynaklardan bilgi alınması, anne, baba ve öğretmen tarafından çeşitli test ve ölçeklerin doldurulması DEHB tanısı konulurken uygulanan işlemlerdir (20).

Aile ve öğretmenden alınan bilgiler çocukta davranım bozukluklarının tanımlanmasında genellikle yeterlidir. Bazen iki kaynaktan alınan bilgiler arasında uyumsuzluk olabilir. Bunun

nedeni her bilginin elde edildiği, gözlemlerin yapıldığı yerlerin farklı olmasıdır. Ancak bu durum duygulanım ile ilgili sorunlar için genellikle geçerli değildir. Anne ve babadaki psikopatoloji aile tarafından doldurulan davranış raporlarını etkileyip yanıltabilir. Aile ve öğretmen raporları eşlik eden davranım bozukluğu ve kültürel farklılıklardan da etkilenebilir. Öğretmenlerden alınan bilgiler tanı ve tedavinin her aşamasında önemlidir. DEHB belirtilerinin klinik özelliklerinin sınıf ve okul ortamında, çocuğun bireysel olarak değerlendirildiği ortamlara oranla çok daha belirginleştiği bilinmektedir (23). Öğretmen skalalarında bildirilen DEHB'nun derecesi ile hastalığın seyri arasında ilişki olduğunu ve eşlik eden bozuklukların belirlenmesinde yardımcı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (24).

DEHB tanısında en önemli ilk aşamalar öykü ve fizik muayenedir. Öykü alınırken hastalığın ana belirtileri; dikkat suresi, yaşlarına göre farklı ortamlarda hareketlilik, dürtüsellik, duygulanım ile ilgili farklılıklar (üzüntü, kaygı) ve davranış sorunları ayrıntılı olarak sorgulanır. Okul başarısı sorgulanırken, el yazısı, okuma hızı ve niteliği, ev ödevleri, sınavlar, ders başarısı ve notlar, sınıf geçmekte zorlanıp zorlanmadığı öğrenilir. Sosyal becerilerini anlamak amacıyla arkadaşlık kurma ve sürdürme becerileri, arkadaş grup ve etkinlikleri, hobiler, spor ve diğer etkinlikler sorgulanır.

Ayrıntılı gelişim öyküsü önemlidir. Yürüme, konuşma, tuvalet eğitimi yaşı, dil gelişim aşamaları, regresyon ve ketlenmenin varlığı araştırılır. Anne baba ile yapılan ilk görüşmeden sonra çocukla görüşülür. Bu görüşme çocuğun yaşına, beceri düzeyine ve işbirliğine girip girmemesine göre değişiklik gösterir. Çocuğun genel görünümünü, gelişimi ve davranışları gözlemlenir (25). İlk görüşmede çocuk soruları doğru yanıtlamayabilir ya da genel davranış özelliklerini görüşme esnasında sergileyebilir. Çünkü pek çok çocuk, ailesi tarafından bir çocuk psikiyatristine getirildiğinin farkındadır (26). Küçük çocuklarla, çocuğun gelişimini, dikkat ve hareketliliğini anlamak için oyunlar oynanabilir. Daha büyük çocuklarda ise algı, dikkat, planlama ve organizasyon yeteneklerini değerlendirmeye yönelik oyunlar seçilir (27, 28). Hastalığın bulgularının belirlendiği bu görüşmelerden sonra ikinci basamak, nedenlere yönelik öykünün tanımlanmasıdır. Gebelik ve doğum öyküsünde fetal aktivite, gebelik döneminde toksine maruz kalma, erken doğum, bebeklik döneminde kolik ya da huzursuzluk belirtilerinin varlığı, beslenme sorunları, geçirilen önemli hastalıklar, kafa travmasının varlığı sorgulanır. Aile ile ilgili nedenler araştırılırken ailedeki nörolojik (epilepsi, tik gibi) ve psikiyatrik bozukluklar, alkol-madde kullanım öyküsü, anne, baba ve kardeşlerde eğitim başarısı ve güçlükleri, ailedeki genetik bozukluklar sorgulanır (15, 29).

Öykü tamamlandıktan sonra fizik muayene tanıdaki diğer basamaktır. Fizik ve nörolojik muayene yapılır. Nörolojik muayene sırasında özgün olmayan bulgular olabilir. Bunlar; silik nörolojik bulgular olarak adlandırılır; reflekslerde asimetri, minor koreateotik hareketler, tekrarlayıcı hareketleri hızlı yapamama ve koordinasyonda güçlük şeklindedir. Bu bulgular DEHB tanısı koymada yardımcı değildir (30). Gelişim düzeyi taranırken, çocuğun ilgi duyduğu alanlarda konuşularak dil gelişim düzeyi ve becerisi belirlenir. Anlık ve uzak bellek değerlendirilir. Çizim testleri ile motor beceri test edilir (15).

Öykü ve fizik muayene sonucunda tanıda DEHB düşünülüyorsa yardımcı ölçekler kullanılır. Bunlar anne baba ya da öğretmenlere yönelik hazırlanmış olan soru listeleri şeklindedir. Değerlendirmede son aşama laboratuvar incelemeleridir. Elektroensefalografi, özellikle aile ve çocukta nöbet öyküsü varsa ya da öyküde organik temeli vurgulayan ayrıntılar varsa mutlaka yapılmalıdır (31). Beyin görüntülemesi her hastada gerekli değildir. Kafa travması ve eşlik eden nörolojik hastalıkların varlığında kullanılırlar. Anemi varlığını araştırmak için kan sayımı ve gerekirse demir değerleri incelenir. Tiroit fonksiyonlarının rutin değerlendirilmesi bazı araştırmacılar tarafından önerilir (32). DEHB için rutin bir genetik ve metabolik tarama yoktur. Eğer ilaç tedavisi başlanacaksa öncesinde karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilir (12).

2.1.5. Dsm-V' E Göre Tanı Ölçütleri

A. Aşağıdakilerden (1) ya da (2) vardır:

1. Aşağıdaki dikkatsizlik semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyiyle uyumsuz bir derecede sürmüştür.

2.1.5.1. Dikkatsizlik

a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yaparlar.

b) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağınık.

c) Doğrudan kendisine konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.

d) Çoğu zaman yönergeleri izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da iş yerindeki görevlerini tamamlayamaz (Karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir).

e) Çoğu zaman üzerine aldığı görevi ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker.

f) Çoğu zaman sürekli mental aktivite gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.

g) Çoğu zaman üzerine aldığı görev ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örneğin oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç gereçler).

h) Çoğu zaman dikkati dışı uyaranlarla kolayca dağılır.

ı) Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unutkandır.

2. Aşağıdaki hiperaktivite-impulsivite semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az 6 ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine aykırı bir derecede sürmüştür:

2.1.5.2. Hiperaktivite

Aşağıdaki hiperaktivite-dürtüsellik semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine aykırı bir derecede sürmüştür:

a) Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.

b) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.

c) Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşturup durur ya da tırmanır (Ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir).

d) Çoğu zaman sakin bir biçimde boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır.

e) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır.

f) Çoğu zaman çok konuşur.

2.1.5.3.İmpulsivite (Dürtüsellik)

a) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan cevabını yapıştırır.

b) Çoğu zaman sırasını beklemede güçlüğu vardır.

c) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (örneğin başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).

B. Bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktif-impulsif semptomlar ya da dikkatsizlik semptomları 7 yaşından önce de vardır.

C. İki ya da daha fazla ortamda semptomlardan kaynaklanan bir bozulma vardır (örneğin evde işte ya da okulda).

D. Toplumsal, okuldaki ya da mesleki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bozulma olduğunun açık kanıtları bulunmalıdır.

E. Bu semptomlar sadece bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk, şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır (33).

2.1.6. Dehb'nin Alt Tipleri

DEHB alt tipleri DSM- V tanı kriterlerine göre ayrılır. Alt tipin ayrımı son altı aydır baskın olan belirtiler göz önüne alınarak yapılır.

2.1.6.1. DEHB-Bileşik Tip

Temel bulguların her üçü de aynı anda vardır. DEHB'ye sahip çocuk ve ergenlerin büyük kısmı bu grupta yer alır. Erişkinler içinde aynı durumun geçerli olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Yaşadığı dönemin gelişim özelliklerine uygun olmayan huzursuzluk, davranışsal ve duygusal engellenme eşliğinde düşme, farklı düzeylerde etkilenmiş dikkat yer alır. Bu belirtiler çocuğun hem ev hem okul yaşamında ciddi güçlüklerle neden olur. Sıklıkla erişkin yaşama kadar devam eder. Her iki cinsiyette en sık görülen tiptir (33).

2.1.6.2 DEHB-Dikkatsizliğin Ön Planda Olduğu Tip

DEHB-dikkat eksikliğinin önde olduğu tipte, DSM-V'ün dikkat eksikliği tanı ölçütleri vardır, ancak hiperaktivite ve dürtüsellik ölçütlerini tam olarak karşılamazlar. Bu çocukların

dikkatin sağlanması, sürdürülmesi ve organizasyonu ile ilgili sorunları vardır. Aile ilişkileri ve sosyal alanda bazı güçlükleri olabilir ancak temel sorun okulda yaşanır. Öğretmenleri, bu çocukları sürekli geç kalan, organize olamayan, ödevlerini tamamlayamayan, rüyada gibi, unutkan olarak tanımlarlar. Diğer iki tipten farklı olarak okula başlayana kadar belirti vermeyebilir ve genellikle ilk kez ilkokul döneminde tanı alır (33). Kızlarda erkeklere göre daha sık görülür.

2.1.6.3. DEHB-Hiperaktivite ve Dürtüsellikğin Ön Planda Olduğu Tip

En az altı aydır hiperaktivite-impulsivite belirtilerinin en az altısı süregelir. Dikkatsizlik belirtileri yok ya da 6'nın altındadır. Genellikle dikkat eksikliği alt tipinden daha erken tanı alırlar. Çocuktaki aşırı hareketlilik gelişim dönemi normlarına göre uygunsuzdur. DEHB'si olan bir çocuğun ilk muayenesi sırasında hareketlilik gözlenmeyebilir. Genellikle; okul ve evdeki durum sorgulanarak tanı ortaya konur. Okul öncesi dönemde DEHB'si olan çocuklar yapılandırılmış oyunları oynamakta güçlük çekerler. Yaş arttıkça motor aktivite azalabilir ve erişkinlikte yerini duygusal huzursuzluk alabilir. Engellenme eşikleri diğer tiplerden daha düşüktür. Erkeklerde kızlara göre daha sıktır (33).

2.1.7. Eşlik Eden Hastalıklar

Bir bozukluk tanısı alan bir hastanın en az bir hatta birden çok diğer bozukluklar için önerilen tanı ölçütlerini karşılıyor olmasına komorbidite (eş hastalanım, eşlik eden bozukluk veya tanı binişmesi) denir. Binişen tanının bilinmesi, asıl bozukluğa neden olan etmenleri belirlemede ve asıl bozukluk ile ilgili durumun netleşmesinde terapistin yardımcı olmasında, tedavi programının seçimini yönlendirmektedir, bozukluğun gidişinin belirlenmesinde ve sınıflandırma çalışmalarında yol gösterici olmaktadır (34).

2.1.8. Tedavi Yaklaşımları

DEHB, çocuğun işlevselliğini birçok alanda etkilemektedir ve tedavisi de kapsamlı olmalıdır. DEHB' na özgü davranışsal, bilişsel, sosyal ve ailesel alanlardaki sorunların çözümü tedavinin ilk hedefidir. İyi bir tedavi; farmakoterapi, psikoterapi ve psikososyal tedavileri kapsamalıdır. Aile terapisi, gevşeme tedavileri, vitamin tedavileri, diyet ve “*biofeedback*” gibi teknikler çeşitli çalışmalarda bildirilmekle birlikte sistematik olarak araştırılmıştır.

2.1.8.1. Farmakoterapi

DEHB tedavisinde günümüze kadar MSS stimulanları (metilfenidat, dekstroamfetamin, pemolin), trisiklik antidepresanlar, monoamin oksiaz enzim (MAO) inhibitörleri, klonidin gibi ilaçlar kullanılmıştır. Günümüzde DEHB tedavisinde psikostimulanlar; hakkında en çok çalışma yapılmış, en sık kullanılan, en etkili ve ilk seçenek farmakolojik ajandırlar (35). Uyarıcıların etki mekanizması, katekolamin taşınması ve kısmen de dopamin, noradrenalin taşınmasının artırılması şeklindedir. Katekolamin transferini artırma yolları; dopamin, noradrenalin geri alınımını engellemek, presinaptik dopamin, noradrenalin ve seratonin salınımını artırmak ve MAO' i inhibe etmek şeklindedir (25).

DEHB' nun tedavisinde sık olarak kullanılan metilfenidat, semptomimetik ve psikostimulan etki gösteren bir ilaçtır. Özellikle katekolaminlerin geri alınımını bloke eder ve bu santral etkisini daha çok dopamin aracılığıyla yapar (35). Metilfenidatın, ülkemizde yavaş ve hızlı salımlı tablet olarak iki çeşidi bulunmaktadır. Yaklaşık etki süreleri yavaş salımlı form için 11-12 saat, hızlı salımlı form için 4-6 saattir. 0,3-1 mg/kg tavsiye edilen günlük dozudur. Olası yan etkileri kilo kaybı, iştah azalması, uykusuzluk, çarpıntı, sersemlik, vazomotor bozukluklar, baş ağrısı, disfori ve kaygı artışıdır. Metilfenidatın beklenen ağırlık ve boy artışını erken dönemde ılımlı oranda azalttığı, ancak erişkinlikteki boy ve ağırlık düzeylerini etkilemediği bildirilmiştir. Hızlı salımlı Metilfenidat tedavisi etki süresinin sonunda davranış geri tepmesi (DEHB belirtilerinin abartılı ortaya çıkması) olarak bilinen yan etkiye sebep olabilir. Yavaş salımlı forma geçilmesi ya da bölünmüş dozların uygulanması yarar sağlayabilir. Metilfenidatın tedavi edici etkisinin yavaş ve sürekli dopamin artışı sonucu gerçekleştiği ve bu nedenle ilaç

bağımlılığının oluşmadığı düşünülmektedir (36). Yapılan kapsamlı bir çalışmada (MTA-Multimodal Treatment Study of Children with ADHD), ilaç tedavisi, davranışsal terapi ve ikisinin bir arada uygulanması karşılaştırılmıştır. MTA çalışması, yaşları yedi ile dokuz arasında değişen 579 çocukla stimulan kullanımından on dört ay sonraki sonuçları elde etmiş, ilaç tedavisinin ve kombine tedavinin tek başına davranışçı terapi uygulamaktan daha etkin olduğunu göstermiştir (37).

Uyarıcı ilaçlarla %70- 90 olumlu yanıt bildirilmiştir. Uyarıcı ilaç kullanım süresi ortalama 2,5 yıl olarak tahmin edilmektedir (37, 38). Uyarıcıların tümü iştah azalması, baş ağrısı, mide ağrısı, uykusuzluk yapabilir. Önemli psikiyatrik yan etkiler; obsesif kompulsif davranışlar, sosyal geri çekilme, irritabilite ve disforiyi içerir (38).

Teksas Eyaleti Sağlık Hizmetleri Departmanı (Teksas Department of State Health Service) tarafından geliştirilen DEHB tedavi algoritmasında birinci seçenek stimulan tedavidir. Sonraki seçenekler sırası ile alternatif stimulan tedavi, Atomoksetin, bupropion veya trisiklik antidepresanlar, alternatif tedaviler ve alfa agonistlerdir (39).

Seçici noradrenalin geri alım inhibitörü olan Atomoksetin DEHB tedavisinde kullanılan diğer bir ilaçtır. Gün boyu etki süresi, uykusuzluk yan etkisinin az olması, tikleri arttırmaması, geri tepme (rebound) oluşmaması, depresyon ve kaygı bozukluğu gibi eş tanı varlığında faydalı olabilmesi gibi avantajları vardır. DEHB tedavisinde kullanılan psikostimulanlara göre etkileri, daha uzun süreli kullanımdan sonra ortaya çıkmaktadır (40).

Trisiklik bir antidepresan olan imipramin de DEHB tedavisinde kullanılmaktadır. Aritmi riski nedeniyle aralıklarla EKG izlemi gerekmektedir. İmipramin dozunun üst sınırı 5mg/kg/gün'dür. Sertralin ve fluoksetin gibi seçici serotonin geri alım inhibitörleri, klonidin ve guanfazin gibi alfa 2 agonistler ya da bupropiyon gibi noradrenalin-dopamin geri alım inhibitörleri de DEHB tedavisinde kullanılabilir (41).

2.1.8.1.1. DEHB'de Stimulan Dışı Tedavilere Gereksinim Duyulan Durumlar

- Stimulanlar DEHB olan olguların %70 80'inde etkili olmakla birlikte, olguların %20-30'unda yeterli etkinlik görülmemekte veya yan etkiler nedeniyle tedavi sürdürülememektedir.
- DEHB olan bazı olguların aileleri kırmızı reçeteye alınabildiği için stimulan kullanımına karşı önyargılı olabilmektedir.

- DEHB ile komorbid olarak alkol-madde kullanım bozukluğu, anksiyete bozukluğu veya tik bozukluğu olan olguların bir bölümünde tercih edilir.

2.1.8.2 Davranışsal Tedaviler

Genellikle ortalama bir-iki saatlik 10–20 seans süren, DEHB hakkında bilgi veren, çocuğun yanlış davranışlarına daha dikkatli yaklaşmayı öğreten, ailelere yönelik eğitim programı uygulanmaktadır (40).

2.1.9. Gidiş Ve Sonlanım

Klasik DEHB, uzun surelidir ve sıklıkla omur boyu sürebilir. Motor hiperaktivite geç çocukluk veya erken gençlik döneminde iyileşir. Orta şiddette veya şiddetli rezidüel DEHB belirtileri (huzursuzluk, yerinde duramama, kıpırdanma) dışarıyla iyi uyum yapmış bazı erişkinlerde bile devam edebilir. Araştırmaların sonucunda, çocukluklarında DEHB olanların %80'inin ergenlik dönemlerinde de DEHB belirtilerini göstermeye devam ettikleri; bu çocukların %30–65' lik bölümünün ise erişkinlikte de DEHB belirtilerini taşıdıkları belirlenmiştir (27).

DEHB olan çocuklarda ileriki yıllarda başka psikiyatrik bozukluklar, kontrol grubuna göre çok yüksek oranda çıkmaktadır. Örneğin DEHB olan çocukların yaklaşık üçte birlik kısmında ileriki yıllarda, alkol-madde kullanım bozukluğu, antisosyal kişilik özellikleri, depresyon ve anksiyete bozuklukları görülmüştür (12).

2.2. Atomoksetin

Atomoksetin DEHB tedavisinde FDA tarafından onaylanan ilk stimulan dışı ilaçtır. Son yıllarda DEHB etiyojisinde noradernalin mekanizmasının öneminin giderek daha iyi anlaşılmasıyla Atomoksetinin DEHB tedavisinde yeri olabileceği düşüncesini akla getirmiştir.

Spencer ve arkadaşları tarafından yetişkin DEHB'li olgularla gerçekleştirilen ilk kontrollü çalışma Atomoksetinin DEHB'de etkili olabileceği görüşüne son derece önemli bir destek sağlamıştır (42). Cesaret verici başlangıç bulguları, kapsamlı ve güvenilir verileri ile desteklenmiş ve Atomoksetinin çocuklarda DEHB tedavisine yönelik geliştirilmesine destek olmuştur (42). Daha sonra yapılan kontrollü çalışmalar Atomoksetinin çocuk ve erişkinlerde DEHB tedavisinde FDA tarafından onaylanan ilk ilaç olmasını sağlamıştır (43). Son yıllarda yapılan kontrollü iki çalışmada da Atomoksetinin İsveç ve Japonya'daki DEHB olan çocuklarda etkin ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (43, 44).

2.2.1. Terapotik Endikasyonlar

Atomoksetin, 6 yaş ve üzerindeki çocuklarda DEHB'nin tedavisinde, ergenlerde ise daha kapsamlı bir tedavi programının parçası olarak endikedir. Atomoksetinin antidepresan bir etkisi olmayıp sadece DEHB tedavisinde endikedir (45). MSS'de presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının seçici bir inhibitörüdür. Düşük oranda seratonin ve dopamin taşıyıcılarına afinitesi bulunmaktadır. Bu özellikle frontal bölgede daha belirgindir. Norepinefrin taşıyıcıları noradrenerjik nöronların plazma membranlarında bulunurlar ve sinaptik aralıktaki norepinefrin geri alımında rol oynarlar. Atomoksetin özellikle prefrontal kortekste presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının inhibisyonu ile dopamin ve noradrenalin düzeylerini arttırarak etki göstermektedir (6). Atomoksetinin, DEHB ile birlikte tik bozukluğu ya da tourette sendromu olan olgularda psikostimulanlara alternatif bir ajan olarak kullanılabilirliği belirtilmektedir (46).

2.2.2. Atomoksetin Kullanımı

DEHB Uygulama Kılavuzlarında Atomoksetin için başlangıç dozu 0,5 mg /kg/gün olarak verilmiş, 2 haftalık süreçte hedeflenen 1,2 mg/kg/gün doza çıkılması belirtilmiş, maksimum dozaj olarak 1,4 mg/kg/gün ya da 100 mg/gün önerilmiştir (6, 45). 1,8 mg/kg/gün dozuna çıktığında iyileşmenin daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Bu doz çocuk ve adölesan çalışmalarında kullanılmış en yüksek doz olup, FDA tarafından onaylanmamıştır (47). Önerilen Atomoksetin

dozajının Michelson ve arkadaşları tarafından yapılan doz belirleme çalışmasına dayanmakta olduğu ve çalışmada yavaş metabolize eden grubun yer alması nedeniyle düşük doz rejiminin benimsendiği öne sürülmüştür (45). Yapılan bir araştırmada, DEHB olan 245 Japon çocukta Atomoksetinin etkin ve güvenilir olduğu ve 1,8 mg/kg/gün dozun 1,2 mg/kg/gün ve 0,5 mg/kg/gün dozlara göre daha etkin olduğunu bildirmişlerdir. Diğer taraftan günde tek doz olarak verilen Atomoksetin ile iki doz verilmesi arasında etkinlik olarak fark bulunmazken, iki doz verilmesi durumunda daha iyi bir tolerans profili elde edilebileceği ve akşam saatlerinde etkinliğin daha iyi olabileceği öne sürülmüştür (48). Atomoksetin ağızdan alındıktan sonra, mide barsak sisteminden hızla ve tamamen emilir, emilimi yiyeceklerden etkilenmez. En yüksek plazma düzeyine 1-2 saat içinde ulaşır. Karaciğerde sitokrom P4502D6 enzim sistemi yoluyla metabolize olur, ortalama yarılanma ömrü 5,2 saattir (3,7-7,5 saat). Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaktadır (%98,7). Bu nedenle aşırı doz alımlarında hemodializ etkili değildir. Primer aktif metaboliti 4-hidroksiatomoksetindir. Tüm metabolitleri 24 saat içinde idrar yoluyla atılır. Atomoksetin hepatik 2D6 enzim sistemi tarafından metabolize edildiğinden, 2D6'yı inhibe eden ilaç tedavilerinin eklenme durumuna (fluoksetin, paroksetin, kinin vb.) dikkat edilmelidir (49).

2.2.3. Atomoksetin Yan Etkileri

Bugüne kadar yapılan çalışmalar Atomoksetinin çocuk, ergen ve erişkinlerde oldukça iyi tolere edildiğini göstermektedir. İştah azalması, somnolans, kardiovasküler tonda ılımlı artış, baş ağrısı ve bulantı-kusma en sık görülebilen yan etkilerdir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, suisid düşüncesi ve uzun dönemde büyüme üzerine etkiler Atomoksetinin güvenlik profili bakımından en önemli noktalardır.

2.2.3.1. Karaciğer Fonksiyonları

FDA onayından bu yana, Atomoksetin kullanan 2 milyondan fazla hasta arasında iki vakada ciddi karaciğer problemi rapor edilmiştir. İlaç tedavisinin kesilmesinden sonra, her iki hasta da iyileşerek, karaciğer fonksiyonlarının normale döndüğü tespit edilmiştir. Bu tür

durumların nadir görülmesi ve iki vakanın da iyileşmiş olması gerçeğine rağmen, ilaç tedavisine bağlı karaciğer problemleri akut karaciğer yetmezliği, karaciğer nakil ihtiyacı ya da ölümle sonuçlanabilecek durumlar yaratabilir. Eli Lilly yaptığı açıklamada Atomoksetin ürün etiketine Aralık 2004'te "siyah kutu uyarısı" (black box warning) bir uyarı eklendiğini bildirmiştir. Uyarı, sarılık (cildin ve göz akınının sararması) ya da karaciğerde bozulma ile ilgili laboratuvar bulgularına rastlandığında ilacın kesilmesini belirtmektedir. Atomoksetin kullanan hastalarda kaşıntı, sarılık, koyu idrar, sağ üst karın bölgesinde hassasiyet ya da açıklanamayan grip benzeri belirtiler görüldüğünde hastaların hemen doktorlarıyla bağlantıya geçmeleri önerilmekte, rutin olarak karaciğer fonksiyonlarının izlenmesine ise gerek bulunmadığı belirtilmektedir (49).

2.2.3.2. Özkıyım Düşünceleri

Eylül 2005 tarihinde FDA Atomoksetin tedavisi gören çocuklarda özkıyım eğilimi meydana gelebileceği konusunda uyarıda bulunmuştur. Atomoksetin ve plasebo tedavisi gören olgular karşılaştırıldığında Atomoksetin tedavisi gören olgularda özkıyım düşüncesinin plasebo kullananlardan anlamlı olarak daha sık görüldüğü belirlenmiştir. On iki kontrollü araştırmada Atomoksetin verilen 1357 olgudan 5'inde özkıyım düşüncesi görülürken plasebo verilen 851 olgunun hiçbirisinde özkıyım düşüncesine rastlanmamıştır (50). Atomoksetin alan olgulardan birinde özkıyım girişimi görülmüş, tamamlanmış özkıyıma rastlanmamıştır. AACAP (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry) uygulama kılavuzunda Atomoksetin ile özkıyım riskinin oldukça düşük olmasına karşın özellikle tedavinin başlarında dikkatle takip edilmesi önerilmektedir (49).

2.2.3.3. Uzun Dönemde Atomoksetin: Boy, Kilo ve Kardiovasküler Sisteme Etkileri

Atomoksetinin uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği ile beş yıl süreyle izlenen olgularda Atomoksetinin büyüme üzerine etkisi araştırılmıştır. Atomoksetin kullanımıyla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olan fakat klinik öneme sahip olmayan kan basıncı artışı belirlenmiştir. Beş yıl süren izlemde ise Atomoksetinin büyüme üzerine hiç ya da çok az etkisi olduğu ancak bazı

olgularda büyümede azalmanın sürebildiği belirtilmiştir. Özellikle ilk 18 ayda büyümenin bir miktar etkilenmediği ancak 2-3 yıllık süreçte normal gelişime dönüldüğü bildirilmiştir (42, 43).

2.3. Kardiyovasküler Sistem

Kardiyovasküler sistem (KVS); Otonom Sinir Sistemi (OSS), akciğerler, kalp ve tüm vücut kısımlarına gelen ve giden damarlardan oluşan bir sistemdir. Fizyolojik olarak, iç ortamdaki dingin ve sabit koşulların sürdürülmesi olan homeostazisi sağlamada KVS'nin rolü, değişen çevre şartlarına göre kan basıncı ve kalp hızının düzenlenmesi şeklinde kendini gösterir (51). Kan basıncı, kardiyovasküler kontrol sisteminde düzenlenen temel bileşen olup, bu sistemin temel amacı; organlara ihtiyacı olan besin ve oksijenin uygun kan akışını sağlayarak taşınması esnasında, arteriyel sistemin kan basıncının sabit tutulmasıdır. Bu işlem çeşitli kontrol mekanizmaları ve reseptörlerin katıldığı, karmaşık bir düzenleme faaliyeti şeklindedir. Kan basıncının uzun dönemdeki düzenlenmesinde, hormonal, yerel ve termal kontrol mekanizmaları etkili olmaktadır. KVS'nin kısa dönem düzenlenmesi ise, OSS yoluyla gerçekleştirilmektedir. Barorefleks kontrol mekanizması, bu sistemde kan basıncının uygun sınırlar içerisinde tutulmasında en etkili rolü oynar. Karotid ve aort sinüslerinde yerleşen baroreseptörler, kan basıncındaki değişimleri algılar ve beyindeki kontrol kısmına aktarır. Beyinde bulunan kontrol merkezi, kan basıncını düzenlemek için kalbe dönen kan hacmini, kalpten pompalanan kana önemli miktarda direnç gösteren sistemik dirençleri, kalbin kasılma kuvvetini ve kalp hızını değiştirir.

Solunumun kan basıncını düzenlemede iki şekilde etkisi olduğu düşünülmektedir. Bunlardan birincisi, otonomik etkidir. Akciğerlerdeki gerilme reseptörleri ve atriumlar üzerine yayılan düşük frekans reseptörlerinin, kan basıncı düzenlenmesinde baro refleksi benzeyen etkiler oluşturmasıyla kendini gösterir. İkincisi ise, solunumun KVS üzerindeki mekanik etkidir. Solunum, diyafram ve kostalar arası kasların göğüs kafesindeki boşluğu daraltıp genişletmesi şeklinde gerçekleşir.(52).

2.3.1. Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik sinir sistemi; vücudumuzda üretilen enerjinin tüketilmesine sebep olan katabolik aktivitenin harekete geçmesini sağlar. Sempatik sinir sistemindeki pregangliyonik nöronlar kısadır, transmitteri asetilkolindir ve T1-L2 segmentinden kökenini alır, postgangliyonik nöronlar ise uzundur ve transmitteri noradrenalindir (51).

Pregangliyonik nöronlar T1-L2 segmentlerinde bulunan spinal gri cevherdeki intermediyolateral hücre kolonunda bulunur. Postgangliyonik nöronlar ise vertebral kolonun iki yanına sıralanmıştır (51).

Pregangliyonik nöronların aksonları ön kökten geçer ve ramus kommunikans albus aracılığıyla paravertebral sempatik gangliyona girer. Pregangliyonik lifler; alt gangliyonda, üst gangliyonda, aynı segmentteki paravertebral gangliyonda veya postgangliyonik nöronda sinaps yapabilir. Hipogastrik, mezenterik, çölyak pleksus, abdominal ve pelvik organların düz kasları, damar ve bezlerini innerve edebilir. Bunların dışında adrenal medullanın innervasyonunu sağlayabilir. Sempatik sinir sistemindeki temel mediyatör noradrenalindir ve sadece adrenal medullada %20 noradrenalin ve %80 adrenalin salınır (51).

2.3.2. Parasempatik Sinir Sistemi

Parasempatik sistem; vücutta enerji üretilmesi ve enerjinin depolanmasına sebep olan anabolik aktivitenin harekete geçmesini sağlar. Bunun yanı sıra diğer organların, bazal bir aktivitede çalışmasına neden olur. Parasempatik liflerdeki presinaptik nöronlar; 2-3-4. sakral segmentlerde ve 3, 7, 9, 10. kraniyal sinirlerde bulunur (51).

Kraniyal sinirlerden çıkan lifler gözde siliyer kaslar ve irise, gözyaşı ve tükürük bezlerine, özofagus, farinks, gastrointestinal traktusun bezlerine ve düz kaslarına, kalbe, safra kesesine ve karaciğere gider. Sakral lifler, rektumu, mesaneyi, kolonun distal kısmını ve cinsel organları innerve eder (51).

Parasempatik gangliyonlar; hedef organın yakınındaki küçük gangliyonlarda veya hedef organ içinde bulunan pleksuslardadır. Pregangliyonik lifler daha uzun olup, postgangliyonik lifler hedefe daha yakın oldukları için daha kısadır. Parasempatik sistemde; postsinaptik ve presinaptik

nöron arasındaki sinaps ve postsinaptik nöron ile hedef organ arasında bulunan sinapsta açığa çıkan nörotransmitter asetilkolindir (51).

2.3.3. Otonom Sinir Sistemi ve Kalbe Olan Etkileri

OSS, genel olarak MSS'nden periferik organlara uyarıları ileten sistemdir. Görevi, asıl olarak kalp kasılma gücünü ve hızını kontrol etmek, çeşitli organlardaki düz kasların ve kan damarlarının kasılma ve gevşemesini düzenlemek, iç ve dış salgı bezlerinin sekresyonunu ve görsel akomodasyonu sağlamaktır (53). Kalbin otomasitesi, pacemaker görevi gören farklı kalp dokuları tarafından sağlanmakla birlikte, ritim ve kalp hızı büyük oranda OSS'nin kontrolü altındadır. Vagus siniri, atriyoventriküler iletim sistemi, sinüs nodu ve atriyal kas yapısını innerve eder. Sinüs nodunun vagal uyarıya verilen cevabı kısa sürede başlar. Vagal uyarıyla, birkaç atımdan sonra yanıt başlar. Vagal uyarıya kalp hızı, doğrusal bir cevap oluşturur ve yavaşlar. Parasempatik sinir sistemi vagus siniri aracılığıyla asetilkolin salgılar ve etkisini gösterir. Muskarinik asetilkolin reseptörleri asetilkolin salınmasına yanıt olarak hücre membranındaki K⁺ iletkenliğini artırır (53). Sempatik etki, norepinefrin ve epinefrin ile kalp hızını etkiler. Membran proteinlerinin cAMP aracılı fosforilasyonu ile β -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ve bunun sonucunda yavaş diyastolik depolarizasyon oluşur. Sempatik sinir sistemine ait postganglionik lifler atriyum, ventrikül sinüs nodu ve atriyoventriküler (AV) nod olmak üzere bütün kalbi innerve ederler. Sempatik uyarı sonucu kasılma gücü ve kalp hızı artar. Ayrıca tüm kalpte iletim hızı artar ve kontraksiyon süresi kısalır. Sempatik uyarı sonrası, 5 saniyelik latent dönemden sonra kalbin hızı artar ve 30 saniye içinde plato yapar (54). Normal dinlenme sırasında parasempatik aktivite, yani vagal tonus daha baskındır ve kalp siklusundaki değişiklikler büyük miktarda vagal modülasyonun etkisi altındadır (53). Sempatik ve parasempatik aktivite sürekli etkileşim içindedir. Sinüs nodunun asetilkolinesteraz enzimi açısından zengin olması sebebiyle herhangi bir vagal uyarı asetilkolinin yıkılması sonucunda kısa süreli olarak etki gösterir. Parasempatik etkinin artması, adrenerjik stimulusa yanıt veren kolinerjik birikim veya sempatik aktiviteye yanıt veren norepinefrinin salınışının kolinerjik yolla azaltılması sonucunda meydana gelir. Dış uyarımlar altında, kardiyak elektrofizyolojik özellikler ve endojen denge mekanizmaları normalde diurnal değişim gösterirler. KVS'de atriyoventriküler iletim, kalp hızı, kan basıncı gibi birçok fizyolojik olay; örneğin kardiyak iskemi ve ani kardiyak ölüm gibi olaylar diurnal ritim gösterirler. Bu

özelliğ, organizmanın dinlenme efor dönemlerine adaptasyonunu sağlar (54). Kalp hızı, aktivite sırasında, uyanma sırasında ve uyandıktan sonra pik yapar. Kalp hızı yavaşlayarak gece 03.00 - 05.00 saatleri arası en düşük düzeye iner. Aynı zamanda EKG indekslerinden QRS süresi, P süresi, P-R intervalinin de diurnal ritim gösterdiği bulunmuştur (55). Gün boyunca, sempatik aktivasyon sonucu kalp hızı artar ve bu indeksler azalır. Gece boyunca artan parasempatik aktivite sonucunda bu parametreler artar ve kalp hızı yavaşlar. QT intervalinin, kalp hızı değişikliğinden etkilendiği bilinse de, son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucunda QTc'nin de diurnal ritim gösterdiği bulunmuştur (56). Bunun dışında kardiyak refrakter periyod, defibrilasyon eşiği, iletim ve pacing, kalp hızı değişkenliği indeksleri, T dalga alternansı, QTd de diurnal değişim göstermektedir (57).

2.4. Elektrokardiyogram

2.4.1 Kalbin Uyarı İletim Yolları

Kalbin primer uyarı odağı, vana kava superiyor ile sağ atriyum kavşağı dolayındaki terminal sulkusa yerleşik, sinoatriyal (SA) düğümdür.

SA düğüm ön, orta ve arka internodal yollar aracılığı ile AV düğüme bağlanır. Ön internodal yola Bachmann dalı, orta internodal yola Wenckebach dalı, arka internodal yola ise Thorel dalı adları verilir. Ön internodal yoldan ayrılarak sol atriyum miyokardına dağılan ipliklere anteroatriyal yol, arka internodal yoldan çıkan ve AV düğümünü atlayarak doğrudan His dalında sonlanan iletim iplikleri, James iplikleri olarak adlandırılır (58).

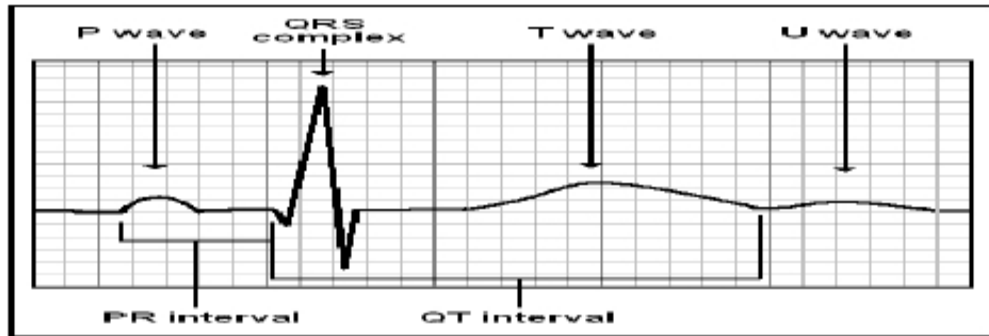
Atriyal septumun arka taban kesimi, koroner sinüsün ağızı ve triküspid iç küspisi arasında bulunan AV düğümü; His dalını oluşturarak ventriküllere doğru uzanır. His dalı, endokard altında ilerleyerek sağ ve sol ventriküllere giren, sağ ve sol dallara ayrılır. Anatomik anlamda, AV düğümü ile His dalının çatallanma noktasına kadar olan kesim AV kavşak olarak adlandırılır. Sol ventrikül dalı, ön fasikül ve arka fasikül adı verilen iki iletim demetini oluşturarak ayrılır. Çoğu insanda His dalı, ön fasikül ya da arka fasikülden çıkarak ventriküler septumun orta kesiminde son bulan ve septum fasikülü adı verilen üçüncü bir bölümün varlığı saptanmıştır (58). Söz konusu üç fasikül arasında ara bağlantılar vardır.

Sağ ventrikül dalı ile sol ventrikül dalının ön ve arka fasikülleri, Purkinje pleksusu adı verilen karmaşık bir ağ yaparak son bulurlar. Purkinje pleksusu, endokard altında ilerleyerek, miyokardı delip giren ipliklerden oluşur.

SA düğüm tarafından üretilen doğal uyarı ön, orta ve arka internodal yollar aracılığı ile önce sağ atriyuma, ardından atriyal septuma ve son olarak sol atriyuma yayılır. Böylece sol atriyum depolarizasyonu, sağ atriyumunkinden daha sonra oluşur. Atriyum depolarizasyonunun EKG'deki karşılığı P dalgasıdır. Atriyum repolarizasyonunu yansıtan Tp dalgası, genellikle QRS içine girer ve seçilemez.

Atriyum depolarizasyonunu gerçekleştirerek internodal yollar aracılığı ile AV kavşağa ulaşan uyarı, önce AV düğümüne girer. AV düğümünün üst kesiminde yavaşlayan uyarı iletimi, düğümün orta kesiminde en düşük hıza iner ve düğümün alt kesiminde yeniden hızlanmaya başlayarak Purkinje ipliklerinde en yüksek değere ulaşır (58). EKG'deki PR, daha doğru tanımlama ile PQ aralığı, SA düğümünden kaynaklanan uyarının ventriküllere ulaşması için geçen süreyi gösterir.

AV düğümü ile His dalını aşan SA uyarı, izleyen dönemde sağ ve sol dallarla ventriküllerde yayılır. Uyarı ya da depolarizasyon, ventrikül duvarında, endokarddan epikarda doğru ilerler (58). Ventrikül depolarizasyonunu yansıtan EKG dalgaları QRS bileşimini oluştururlar. QRS süresi uyarının ventriküllerde yayılma süresini yansıtır. QRS bileşimini izleyen T dalgası, ventrikül repolarizasyonuna ilişkin bir bulgudur.



Şekil-1: EKG dalgaları ve dalga aralıkları

2.4.2 EKG Derivasyonları ve Derivasyon Ekseni Kavramı

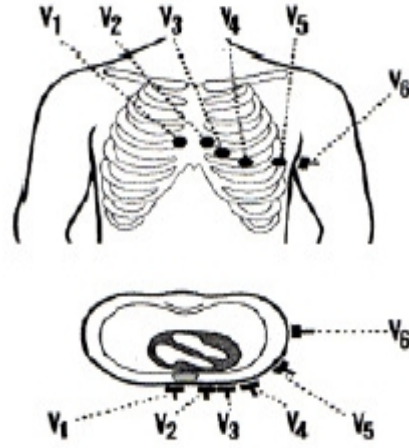
Belirli bir derivasyon ekseni ile kalbin elektiriksel etkinliğini vektörler bilinirse, derivasyon tarafından çizilmesi gereken EKG kolayca bulunabilir (59). Günlük EKG uygulamaları sırasında kullanılan 12 derivasyon, taraf derivasyonları ve göğüs derivasyonları başlıkları altında iki ana gruba ayrılırlar. Taraf derivasyonları bipolar ya da unipolar olarak düzenlenirler. Standart derivasyonlar adı ile de bilinen bipolar taraf derivasyonları, DI-II-III olarak adlandırılır. Unipolar taraf derivasyonları ise aVR, aVL ve aVF olarak belirtilirler. Bu adlandırmada 'a' augmented (güçlendirilmiş) ve 'V' voltaj sözcüklerinin karşılığı olarak kullanılır. Buna karşılık 'R' harfi ile sağ kol, 'L' harfi sol kol, 'F' harfi ile sol bacak anlatılmak istenir.

Elektrodların yerleştirildikleri yere göre değişmek üzere; bipolar taraf derivasyonları, bedenin iki noktası arasındaki potansiyel farkını, unipolar taraf derivasyonları ve göğüs derivasyonları ise belirli bir noktadaki potansiyeli gösterirler (59).

Temelde, EKG aygıtının negatif ucuna bağlı elektodun sağ kola, pozitif ucuna bağlı elektrodun ise sol kola yerleştirilmesi ile elde edilen bipolar taraf derivasyonu; DI'dir. Bu derivasyon, iki kol arasındaki potansiyel farkını yansıtır (59).

Elektrokardiyografin negatif ucuna bağlı elektrodun sağ kola, pozitif ucuna bağlı elektrodun ise sol bacağına yerleştirilmesi ile sağ kol ile sol bacak arasındaki potansiyel farkını veren DII oluşturulur. Aygıtın negatif ucuna bağlı elektrodun sol kola, pozitif ucuna bağlı elektrodun ise sol bacağına konması ile oluşan DIII, sol kol ile sol bacak arasındaki potansiyel farkını verir (59).

Sağ kola, sol kola ve sol bacağına yerleştirilen elektrodlara bağlı teller birleştirilirse Wilson'un santral terminali olarak adlandırılan, ortak bir uç elde edilmiş olur. Kapalı bir devreyi oluşturan üç yük arasındaki farkların sıfır olacağını bildiren Kirchoff yasasına göre, bir kalp siklusunun alınabilecek tüm noktalarında, sağ kol, sol kol ve sol bacakta potansiyel değerlerin toplamının sıfır olması gerektiğinden, santral terminalin kalp siklusu boyunca sıfır potansiyel ölçmesi beklenir. Bu niteliği ile duyarsız bir ortak elektrod gibi davranan santral terminal, elektrokardiyografin negatif ucuna iliştilir ve aygıtın pozitif ucuna bağlı araştırıcı elektrod, sırası ile sağ kola, sol kola ve sol bacağına yerleştirilerek gezdirilirse, karşılıklı olarak, VR, VL ve VF olarak gösterilen unipolar taraf derivasyonları elde edilir (59).

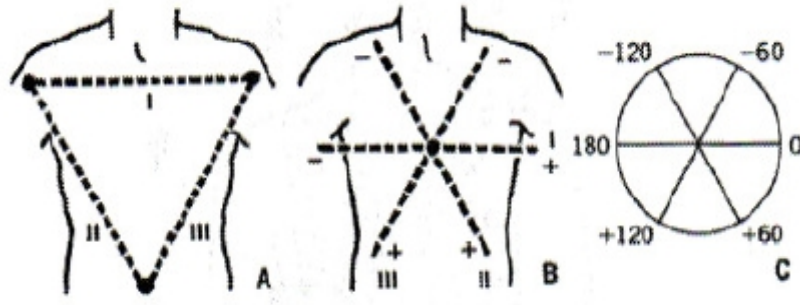


Şekil-2: Göğüs Derivasyonları

Sözü edilen unipolar taraf derivasyonları aracılığı ile çizilen potansiyel genlikleri küçük olduğundan, onların yerine Goldberger tarafından, ölçülen potansiyel genliklerini 1,5 kat arttıran yeni bir düzenleme devreye sokulmuştur. Bu yöntemle elde edilen derivasyonlar, VR, VL ve VF simgelerinin başına ‘güçlendirilmiş’ anlamındaki ‘augmented’ sözcüğünün ilk harfi yerleştirilerek aVR, aVL ve aVF olarak belirtilirler (59).

Santral terminal, Wilson’un öngördüğü biçimde EKG’nin negatif ucu ile birleştirilir ve aygıtın pozitif ucuna bağlı bir araştırmacı elektrod prekordiyumun belirli noktalarında gezdirilirse, unipolar göğüs derivasyonları elde edilir. Araştırmacı elektrodun, sternumun hemen sağ yanına ve dördüncü kosta aralığına koyması ile V1, sternumun hemen sol yanına ve dördüncü kosta aralığına konması ile V2, sol orta klavikula çizgisi ile beşinci kosta aralığının kesiştiği noktaya yerleştirilmesi ile V4 derivasyonu oluşur. V3 derivasyonunun yeri, V2 ile V4’ün tam ortasıdır. V4 noktasından geçen yatay çizginin, ön koltuk çizgisi ile kesişme noktası V5, orta koltuk çizgisi ile kesişme noktası V6’yı verir. Sol göğüs yarımındaki elektrod yerlerinin, sağ göğüs yarımındaki karşılıkları kullanılarak V3R, V4R, V5R, V6R derivasyonları elde edilir.

Bipolar taraf derivasyonlarına ilişkin elektrod çiftlerini birleştiren kavramsal düz çizgilere derivasyon eksenleri adı verilir. Derivasyon ekseninin, pozitif elektrodunun yer aldığı ucu ‘pozitif’, negatif elektrodunun yer aldığı ucu ise ‘negatif’ olarak belirtilir. Eksenin pozitif ve negatif uçlara eş uzaklıkta olan orta noktası ‘sıfır’ noktasıdır. Derivasyon ekseninin, sıfır noktası ile pozitif uç arasında kalan kesimi ‘pozitif yarım’, sıfır noktası ile negatif uç arasındaki kesimi ise ‘negatif yarım’ olarak nitelendirilebilir (59). DI, II ve III’e ilişkin eksenler çizildiğinde, Einthoven’ın adı ile bilinen bir üçgen elde edilir (Şekil 3).



Şekil-3: Üç bipolar taraf derivasyonu eksenini ile oluşturulan Einthoven üçgeni (A).

*[Eksenlerin, yönleri değişmemek koşulu ile üçgenin merkezinden geçecek biçimde kaydırılmaları sonucu (B) elde edilen ve aralarında 60 derecelik açılar yer üç eksenli referans sistemi (C)] (59)

Tam doğru olmayan bir takım varsayımlara dayanılarak, frontal düzlemde yer alan bu üçgenin eşkenarlı olduğu, köşelere eş uzaklıkta olan merkezin sıfır noktasını gösterdiği, üçgenin merkezinde kalbin anatomik merkezinin yer aldığı, kalbin elektriksel merkezi ile anatomik merkezinin çakıştığı öngörülür (59). Üçgenin köşelerinde, unipolar taraf derivasyonlarına ilişkin pozitif uçlar yer alırlar.

Unipolar derivasyonların eksenleri, üçgenin köşelerini üçgenin merkezine birleştiren doğrular çizilerek elde edilir. Eksenlerin, üçgenin karşı kenarlarını kestikleri noktalar, söz konusu derivasyonların gerçekte olmayan kuramsal negatif uçları yerine geçerler. Unipolar derivasyon eksenlerinin, üçgenin pozitif ucu gösteren köşeleri ile sıfır noktasını yansıtan merkezi arasında kalan bölümleri, eksenlerin pozitif kesimlerini oluştururlar (59).

Bipolar taraf derivasyonlarının Einthoven üçgenini kenarlarını yapan eksenleri, üçgenin merkezinden geçecek gibi kaydırıldıklarında, tümü bir noktada kesişen ve birbirleri ile 30'ar derecelik açılar yapan altı eksenli bir referans sistemi elde edilmiş olur. Bu sistemde, DI'in pozitif ucu 0 derece, negatif ucu 180 derece, DII'nin pozitif ucu +60 derece, aVF'nin pozitif ucu +90 derece, DIII'ün pozitif ucu ise +120 derece olarak gösterilir. Eksenlerin öbür uçları -30 derece, -60 derece, -90 derece, -120 derece ve -150 derece olarak belirtilir. Taraf derivasyonu eksenlerinden oluşan ve frontal düzlemde yer alan bu sistemden, kalbin elektriksel eksenini belirlemek amacıyla yararlanılabilir (59).

Unipolar taraf derivasyonu eksenlerinin frontal düzlemde çizilmeleri sırasında uygulanan yöntem, unipolar göğüs derivasyonu eksenleri içinde geçerlidir. Bu kez horizontal düzlemde yapılması gereken işlem, adı geçen derivasyonların prekordiyumdaki pozitif uçlarını, kalbin anatomik ve elektriksel merkezinin bulunduğu varsayılan nokta ile birleştirmektir. Eksenlerin pozitif uçları ile kalbin merkezi arasında kalan bölümleri pozitif eksen kesimlerini, merkezin öte

yanında kalan bölümleri ise negatif eksen kesimlerini oluştururlar. V1 ile V6'nın eksenleri arasında yaklaşık 115 derecelik bir açı yer alır (59).

2.4.3 Elektriksel Potansiyel Kaynağı Olarak Kalp

Dipol birimini temel alan ve sırası ile önce dipollerden oluşan hücreye, ardından hücrelerden oluşan miyokard dilimine uygulanan elektriksel kuram, son olarak miyokard dilimlerinin oluşturduğu kalbe uygulanabilir. Kalbin küçük dipoller içeren tek ve büyük bir dipol olduğu öngörülebilir (60). Bu niteliği ile bir elektriksel potansiyel kaynağı olan kalbe ilişkin depolarizasyon ve repolarizasyon vektörleri, EKG'de görülen değişik örnekleri çizdiren temel öğelerdir. Bununla birlikte kalbin depolarizasyonu birbirini izleyen değişik aşamalarla gerçekleştiğinden, kalbin tümü yerine, belirli bir aşamada depolarizasyon yapan kesimini dipol olarak görmenin yararı vardır (60).

Ventrikül depolarizasyonunun endokarddan epikarda yayılmasına karşılık, atriyum duvarına ilişkin depolarizasyon duvar boyunca ilerler. Bu özellik, depolarizasyon vektörünün boyunun ventrikül duvarının kalınlığından, atriyum duvarının ise genişliğinden etkilenmesi anlamına gelir (60). Diğer deyişle EKG bulgularına bakılarak ventrikül hipertrofisinden söz edilebilirken, atriyumların ancak büyüyüp genişledikleri tanınabilir.

2.4.3.1. Atriyum Depolarizasyonu

Normalde 0,09 sn kadar süren atriyum depolarizasyonunun 0,01 - 0,07 sn'lik bölümünde sağ atriyum, 0,03-0,09 sn'lik bölümünde ise sol atriyumun depolarizasyonu gerçekleşir (60). EKG'de atriyumların depolarizasyonunu yansıtan P dalgasını biçimlendiren bir etmen olarak sol atriyumun depolarizasyonu, sağ atriyumunkinden yaklaşık 0,03 sn geç başlar.

P1 ve P2 olarak gösterilen vektörlerin derivasyon eksenleri üzerinde izdüşümleri alınarak P dalgasının değişik derivasyonlardaki görünümü bulunabilir. Bu uygulama, P dalgasının örneğin V1'de pozitif, negatif ya da çift fazlı olabileceğini açıklayan bir yöntemdir. Ancak P1 ve P2 vektörlerine ilişkin söz konusu konumların kesin olmadıkları, belirli sınırlar içinde kalmak koşulu

ile vektörlerin konumları değiştikçe P dalgasının biçiminde değişeceğini dikkate almak gerekmektedir (60).

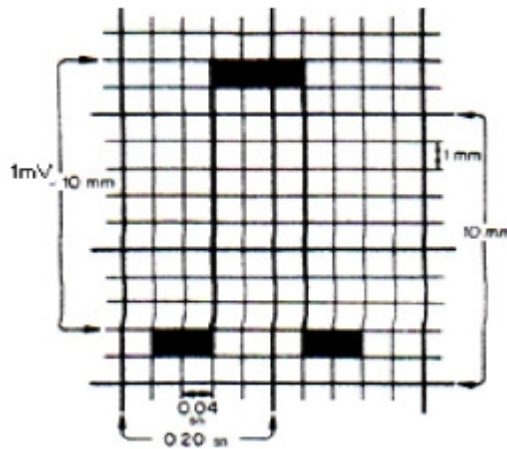
2.4.3.2. Atriyum Repolarizasyonu

Depolarizasyonunun ilk oluştuğu bölgede başlayan atriyum repolarizasyonunu yansıtan ve Tp olarak adlandırılan EKG dalgası P dalgasının tersi yöndedir. Genellikle QRS bileşiğinin içine giren Tp dalgasını bütünü ile seçebilmek zordur.

2.4.4. Normal Elektrokardiyogram

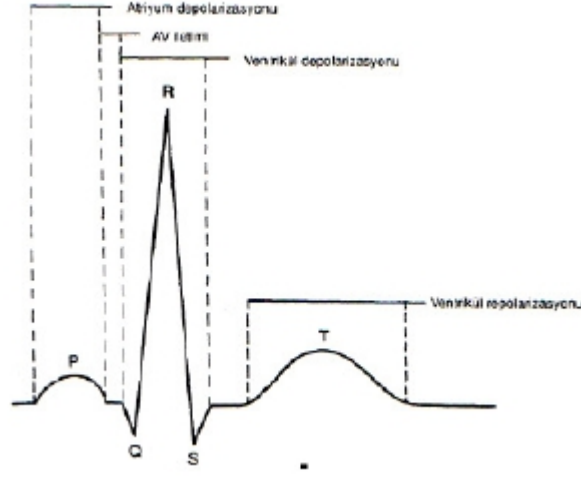
EKG’de yer alan dalgaların süreleri ve genlikleri, EKG kâğıdı üzerindeki dikey ve yatay çizgilerin aralıklarından yararlanılarak ölçülebilir. İki ince dikey çizgi arası 0,04 sn, iki kalın dikey çizgi arası 0,20 (0,04x5) sn, iki ince yatay çizgi arası 1 mm, iki kalın yatay çizgi arası ise 5 (1x5) mm’dir.

EKG dalgalarının genlikleri, 1 mV’luk potansiyelin karşılığı 10 mm olacak biçimde düzenlenir. Günlük uygulamalarda geçerli olan EKG çekim hızı 25 mm/sn’dir. Buna göre 1500 (25x60) mm’lik kâğıt uzunluğu, 1 dakikalık sürenin karşılığı sayılır. EKG’ye bakıp kalp hızını saptamak için 1500’ün mm olarak RR aralığına bölme işleminin temelinde bu bilgi yatar (61).



Şekil-4: Elektrokardiyogramdaki standartlaşmayı sağlayan 1 mV’luk test dalgası (59).

Normal elektrokardiyogram 'baseline' adı ile bilinen taban çizgisi üzerinde sıralanan ve P, Q, R, S, T, U ile isimlendirilen dalgalardan oluşur. Boyları 5 mm'den küçük Q, R, S dalgaları q, r, s gibi küçük harflerle belirtilir Dalgaların arasında kalan kesimlere bölüm, dalgaların arasındaki uzaklıklara aralık denir (Şekil 5).



Şekil-5: EKG'de yer alan dalgaların ve aralıkların kalbin elektriksel etkinliğe ilişkin karşılıkları (59)

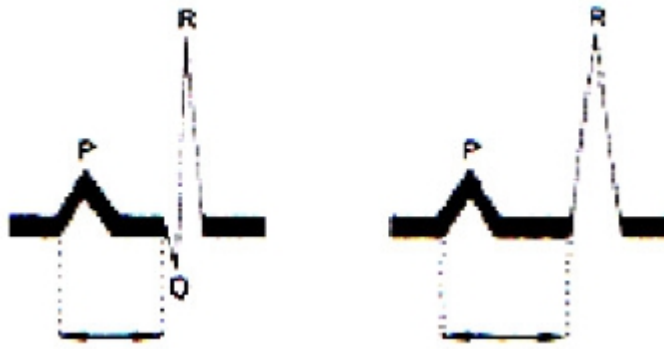
2.4.4.1 P Dalgası

Atriyumların depolarizasyonunu yansıtan P dalgasının tepesi yuvarlak, sivri ya da çentikli olabilir. Tepecikler arasındaki uzaklık 0,03 sn'yi aşmadıkça çentiklenme normal bir görünümdür. Erişkinlerde P dalgasının genişliği en çok 10 msn olup genliği 2,5 mm'den küçüktür (60). En büyük P dalgasına genellikle DI ve II'de rastlanır. Sinüs ritimli kişilerde P dalgası, DI, II ve aVF' de pozitif, aVR' de pozitif/negatif ya da iki fazlı, V1'de ise genellikle iki fazlı ya da negatiftir.

V1'de, P dalgasının, pozitif kesimini izleyen negatif kesimine P'nin 'geç kuvveti' (terminal force) adı verilir. Negatif kesimin kapsadığı alana eşit olan P'nin geç kuvveti, negatif kesimin mm olarak derinliği ile sn olarak genişliğinin cebirsel çarpımına eşittir. P'nin geç kuvveti, normalde 0,04 mm.sn'den küçüktür.

2.4.4.2 PR Aralığı

SA düğümünden çıkan uyarının ventriküllere ulaşabilmesi için geçen sürenin karşılığı olan PR aralığı, P dalgasının başlangıcından Q dalgasının başlangıcına, Q dalgasının görülmediği durumlarda ise R dalgasının başlangıcına kadar olan uzaklık olarak ölçülür. PR aralığı bipolar ya da unipolar taraf derivasyonlarında saptanarak en büyük değer alınır. KTA'nın 70-90 atım/dk arasında olması koşulu ile PR aralığının erişkinlerdeki değeri 12-20 msn'dir (61).



Şekil-6: PR aralığının ölçümünde izlenecek yol (59)

2.4.4.3 P Dalga Süresi ve P Dalga Dispersiyonu

Daha önce de bahsettiğimiz gibi, EKG'de yer alan P dalgası atriyumların depolarizasyonunu yansıtır ve normal süresi sağlıklı erişkinlerde 10 msn'yi geçmez (61). P dalgasının başlangıcı, P dalgasının ilk defleksiyonu ile izoelektrik hattın kesişim noktası, bitişi ise P'nin bitiş defleksiyonu ile izoelektrik hattın kesişimi olarak belirlenmiştir. EKG'deki en uzun P dalga süresi P maksimum olarak tanımlanırken; en kısa P dalga süresi P minimum olarak tanımlanır. Tüm derivasyonlarda P dalga süresi ölçülerek, maksimum ve minimum P dalga süreleri arasındaki fark PDD olarak tanımlanmıştır.

Tükek ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda P max ve PDD'nin, idiyopatik Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon (PAF) hikayesi olan hastalarla, sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin artmış olduğu gösterilmiştir (62).

Dilaveris ve arkadaşları tarafından, atriumlarda sinüs impulslarının homojen ve devamlı olmayan yayılımı, yüzeyel 12 derivasyonlu EKG'de P dalga süreleri kullanılarak test edilmiştir.

Bu çalışma sonucunda; P dalga süresi kullanılarak, sinüs düğümünden çıkan uyarıların atriyum içi ve atriyumlar arasındaki iletim süresinin hesaplanabileceği gösterilmiştir. Pmax değerinin >110 msn ve PDD' nin >40msn üzerinde olduğu değerlerin sırası ile %88-85 duyarlılık ve %75-83 özgülükle idiyopatik PAF riskini saptamada kullanılabilceği sonucuna varılmıştır. Heterojen ve değişken atriyal elektriksel aktivitenin varlığı atriyal reentry oluşumunu artırır. Bu nedenle atriyal fibrilasyon gelişme olasılığını yansıtmaktadır (63). Bu çalışmadan sonra pek çok araştırmacı, değişik pek çok konuda P dalga süresi ve PDD indekslerini kullanmışlardır. Örneğin; kardiyoversiyonla sinüs ritmi sağlanan hastalarda kardiyoversiyon sonrası erken ve geç dönemde (8), hipertrofik kardiyomyopati (64), hipertiroidi gibi pek çok hastalıkta, gelişebilecek PAF ya da rekküren AF riskini saptamada PDD kullanılmıştır. Bunların yanında PDD'nin yaştan, sol atriyum boyut ve volumünden, sistolik ve diyastolik fonksiyonlardan etkilendiğini gösteren kanıtlar mevcuttur (65). Sol atriyum volumünün artması kavite içi basıncı ve atriyum duvarları üzerindeki gerimi artırır. Buna bağlı olarak atriyal miyokardiyal fibrillerde disorganizasyon ve fibrozis oluşur. Fibrozis varlığında atriyumda heterojen alanlar oluşur ve bu direkt olarak P max ve PDD'da artış kendini gösterir. Hipertansif hastalarda artmış sempatik aktivite ve renin – anjiyotensin – aldosteron sistemi aktivitesinin miyokardiyal fibrozisi artırarak PDD'yi arttırdıkları gösterilmiştir (65). Dağlı ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada beta blokerlerin PDD'yi azaltabileceğini göstermişlerdir (66).

Hipertansiflerde sol ventrikül sertliğinin arttığı ve gevşemesinin bozulduğu durumlarda olasılıkla sol atriyal basınçların artmasına ve nörohumoral aktivasyonun bağlı PDD'nun arttığı Doğan ve arkadaşları tarafından yayımlanan araştırmada gösterilmiştir (67). Diyabetik hastalarda da hipertansiyon olmaksızın P dalga dispersiyonunun artabileceğine dair bulgular mevcuttur (68). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte olasılıkla kronik hipergliseminin yol açtığı miyokard hasarına bağlı gelişen bu durum diyabetik hastalardaki artmış AF riskinden sorumlu olabilir (68).

2.4.4.4 QRS Kompleksi

QRS kompleksi ise kontraksiyon öncesi ventriküllerin depolarizasyonu ile meydana gelir. Bu nedenle, hem P dalgası hem de QRS kompleksi depolarizasyon dalgalarıdır. QRS dalgası EKG'de en yüksek ve en hızlı dalgadır. Eğer QRS kompleksi defleksiyonla baslarsa bu ilk negatif

defleksiyon Q dalgası olarak adlandırılır. İlk pozitif defleksiyon dalgası R dalgası iken ikinci negatif defleksiyon dalgası S dalgasıdır. Tek büyük bir negatif defleksiyon dalgası QS dalgası olarak adlandırılırken eğer ikinci bir R dalgası varsa R' dalgası, S dalgası varsa S' dalgası olarak tanımlanmaktadır. Normal çocukların 1/5'inde S dalgasını takiben ikinci bir R dalgası görülür ve bu durum RSR' olarak adlandırılır. Ayrıca bu durum inkomplet sağ dal bloğu ve sağ ventrikul hipertrofisinde de görülmektedir (69).

QRS kompleksinin süresi için kompleksin başından sonuna kadar olan kısım ölçülür. Prekordiyal derivasyonlarda QRS süresi ekstremiteler derivasyonlarına göre 0,01-0,02 saniye daha uzun olabilir. QRS kompleksinin normal değerini ölçmek için V5 kullanılmaktadır. Yaşla birlikte kas kitlesi arttığı için dolaylı olarak QRS süresi uzar. Ortalama vektörü ise yaşla sola kayar.

2.4.4.5. T Dalgası

T dalgası, ventriküllerin depolarizasyon durumundan toparlanma sürecindeki potansiyeller sonucunda oluşmaktadır. Bu süreç normalde ventrikul kasında depolarizasyondan 0,25-0,35 saniye sonra oluşur ve T dalgası repolarizasyon dalgası olarak kabul edilir. T dalgası normalde asimettiktir ve inen kol çıkan kola göre daha diktir. DI, DII ve V6'da T dalgasının 48 saatten büyük tüm çocuklarda 2 mm'den büyük olması gerekir. T dalgasının genliğinin ekstremiteler derivasyonlarında 7 mm'den, göğüs derivasyonlarında ise 10 mm'den büyük olması patolojik olarak kabul edilir. İki haftadan büyük tüm çocuklarda DI, DII ve V6'da T dalgası pozitif olarak gözlenir (70, 71).

EKG'de bazı derivasyonlarda U dalgası görülebilir ve ventriküler Purkinje hücrelerinin repolarizasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Normal U dalgası genellikle T dalgasının 1/4'ünden daha küçük genliğe sahiptir. Çok farklı varyasyonlar olduğu kabul edilse de U dalgasının genliği T dalgasının genliğinin yarısından fazla olmamalıdır. U dalgasının en yüksek genlikleri V2-4 arasındaki derivasyonlarda görülür. Çıkan kolunun inen koluna göre daha dik olması ile T dalgasından farklılık gösterir (71).

2.4.4.6 QT Mesafesi

Ventrikulün kontraksiyonu Q dalgasının başlangıcından (eğer Q dalgası yoksa R dalgasının başlangıcından) T dalgası sonuna kadar sürer. Ventrikül kasının elektriksel depolarizasyon ve repolarizasyon süresinin toplamını gösterir. QT mesafesi birincil olarak kalp hızı ile değişkenlik gösterir. Bu nedenle KTA'a göre düzeltilmelidir. Bu amaçla değişik formüller olmakla birlikte halen en yaygın olarak Bazett formülü kullanılır (71).

Bazett formülüne göre düzeltilmiş QT, ölçülen QT nin iki R dalgası sürenin kareköküne bölünmesi ile elde edilir. Bazett formülüne göre düzeltilmiş QT intervali, çocuklarda 0,44 saniyeyi geçmemelidir. Hayatın ilk altı ayında bu süre 0,49 saniyeye kadar normal sayılabilir. QT intervali en iyi DII derivasyonunda ölçülebilir. Uzun QT süresi hipokalsemi, diffuz miyokardiyal hastalık (hipertrofik ve dilate kardiyomyopati), uzun QT sendromu (örneğin Lange-Nielsen Sendromu, Romano-Ward sendromu), kafa travması ve ciddi malnütrisyonunda görülebilir. Ayrıca antiaritmik ajanlar (özellikle sınıf IA, IC ve III), antipsikotik fenotiazinler (örneğin tiyoridazin, klorpromazin), trisiklik antidepresanlar (örneğin imipramin, amitriptilin), antibiyotikler (örneğin ampisilin, eritromisin, trimetoprim sulfametaksazol, amantadin) ve antihistaminikler (örneğin terfenadin) QT süresini uzatmaktadır. Kısa QT intervali ise dijital etkisinin veya hiperkalseminin göstergesidir (72).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatri ve Ruh Sağlığı polikliniğine, Haziran 2014- Aralık 2014 tarihleri arasında başvuran, DMS – V tanı kriterlerine göre DEHB tanısı alan 47 hasta alındı.

Sonraki aşamada hastaların; Nihon Kohden EKG-9132K model, 12 derivasyonlu yüzey EKG ve GE Vivid S6 model ekokardiyografi ile incelemeleri yapıldı. Manuel yöntemle tansiyonları ölçüldü. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun onayı **(27.08.2014 tarih ve 08 nolu oturum 11 sayılı karar)** ve çalışmaya alınan her çocuk için yasal velilerinden **“bilgilendirilmiş olur formu”** alındı.

Seçilen hastalara 0,5 mg/kg/gün başlangıç dozunda günde tek doz oral Atomoksetin tedavisi başlandı; 2 hafta sonrasında 1,2 mg/kg/gün tek doz idame tedaviye geçildi. Tedavi başlangıcından 5 hafta sonra hastaların 12 derivasyonlu yüzey EKG incelemesi ve manuel tansiyon ölçümü yapıldı. Seçilen hastalardan 7 tanesi tedavi uyumsuzluğu nedeni ile çalışmaya alınmadı.

Hastaların EKG incelemeleri on iki derivasyonlu 25 mm/sn hızında ve 10 mm/mV standarizasyonunda çekim yapan Nihon Kohden EKG-9132K model EKG cihazı ile yapıldı. Tüm ölçümler elle ve aynı kişi tarafından yapıldı. EKG bazal değerlendirme (ritm, hız, QRS aksı, atriyal dilatasyon, ventrikül hipertrofisi, repolarizasyon bozuklukları) yapıldıktan ve normal olduğu saptandıktan sonra EKG'de bütün derivasyonlarda P dalgaların süreleri hesaplandı.

3.1. Yapılan İstatistiksel Analizler

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip değişkenlerin öncesi sonrası müdahale araştırmasında Paired Sample t testi kullanıldı. Tanıtıcı istatistik olarak ortalama±std. sapma değerleri verildi. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22,0 paket programı kullanıldı ve **p <0,05** istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı bilgiler

DEHB tanısı alan, yaşları 6 yaş ile 15 yaş arasında değişen (ortalama 9 yıl \pm 2,6 yıl) 34 erkek ve 6 kız çalışmaya alındı. DSM – V tanı kriterlerine göre DEHB tanısı tespit edildi.

EKG’de bazal değerlendirme (ritmi, QRS aksı, ventrikül hipertrofisi, repolarizasyon bozuklukları açısından) yapıldı ve patoloji saptanmadı. Tüm hastalar renkli Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi, yapısal kalp hastalığı saptanmadı. Tüm hastaların PDD ve kan basıncı değerleri kaydedildi. Sonrasında tüm hastalara ilk 2 hafta 0,5 mg/kg/gün, sonrasında 1,2 mg/kg/gün oral Atomoksetin tedavisi başlandı. Tedavi başlangıcından 5 hafta sonra tansiyon ve EKG değerlendirmeleri tekrar yapıldı.

Hasta grubunun demografik değerleri **Tablo 1** de verilmiştir.

Tablo-1: Hasta grubunun demografik özellikleri

Demografik değişkenler	Hasta grubu
Hasta sayısı	40
Kız (%)	6 (15)
Erkek (%)	34 (85)
Yaş (ortalama \pm std sapma) (yıl)	9 \pm 2,6

Hasta grubunun Atomoksetin tedavisi öncesi ve tedavinin 5. haftasındaki sistolik ve diastolik kan basınçları ve KTA’ları değerlerinin karşılaştırılması **Tablo 2’** de verilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavinin 5. haftasındaki değerler arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Tablo-2: Hasta grubunun Atomoksetin tedavisi öncesi ve tedavisinin 5. haftasındaki kan basıncı ve KTA'nın karşılaştırılması

Değişkenler	Atomoksetin tedavisi öncesi (ortalama \pm std sapma)	Atomoksetin tedavisi 5. haftası (ortalama \pm std sapma)	P
Hasta sayısı	40	40	
TAs (mmHg)	110 \pm 8,1	110 \pm 8,7	0,467
TAd (mmHg)	70 \pm 7,2	70 \pm 7,3	0,371
KTA (atım/Dk)	95 \pm 25	95 \pm 23	0,180

* Sayısal değişkenler [Ortalama(Std.S)][†] * p <0,05 değerler anlamlı kabul edildi.

TAs: Sistolik kan basıncı; TAd: Diastolik kan basıncı; KTA: Kalp tepe atımı

Hasta grubunun Atomoksetin tedavisi öncesi ve tedavinin 5. haftasındaki EKG'deki Pmin, Pmax ve PDD değerlerinin karşılaştırılması **Tablo 3'** de verilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavinin 5. haftasındaki değerler arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Tablo-3: Hasta grubunun Atomoksetin tedavisi öncesi ve tedavisinin 5. haftasındaki Pmin, Pmax ve PDD'nun karşılaştırılması

Değişkenler	Atomoksetin tedavisi öncesi (ortalama \pm std sapma)	Atomoksetin tedavisi 5. haftası (ortalama \pm std sapma)	P
Hasta sayısı	40	40	
Pmin (sn)	0,040 \pm 0,020	0,040 \pm 0,020	0,369
Pmax (sn)	0,080 \pm 0,020	0,090 \pm 0,020	0,439
PDD (sn)	0,025 \pm 0,017	0,020 \pm 0,010	0,281

* Sayısal değişkenler [Ortalama(Std.S)][†] * p <0,05 değerler anlamlı kabul edildi.

Pmin: En kısa P dalga süresi ; **Pmax:** En uzun P dalga süresi; **PDD:** P dalga dispersiyonu

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada DEHB tanısı alan ve yapısal herhangi bir kalp hastalığı olmayan çocuklarda 5 haftalık Atomoksetin tedavisi sonrasında supraventriküler aritmi için bir risk taşıyıp taşımadıkları araştırıldı.

PDD ve Pmax, sinüs uyarısının yayılımının ve atriyum ileti zamanının değerlendirilmesinde kullanılabilir (73). Çeşitli hastalıklarda atriyumlar basınç ve hacim yüküne karşı çalışmakta ve buna bağlı olarak atriyum dokusunda oluşan değişiklikler atriyum içi ve atriyumlar arası iletinin yavaşlamasına ve düzensizleşmesine yol açmaktadır. Yaşlanma ile birlikte de atriyum dokusunda değişiklikler olmakta; bağ ve yağ dokusu artmakta ve kas dokusu azalmaktadır. Atriyumda oluşan bu fibrotik değişiklikler, atriyum kasında yapısal ve elektrofizyolojik değişikliklere neden olabilmektedir. Yaşlanma süreci ile ilişkili olarak atriyumlarda düzensiz iletinin artması nedeniyle PDD değeri de artmaktadır (74).

Atriyumun uyarılması sırasında farklı derivasyonlardaki P dalgalarının, atriyumdaki bölgesel değişiklikler ile farklı derecelerde etkilenmiş olabileceği düşünülmektedir. Derivasyonlar arasındaki P dalga süresi değerindeki değişkenliğin, altta yatan atriyal iletinin düzensizliğine mi ya da tek depolarizasyonun farklı EKG derivasyonları üzerinde değişken yansımalarına mı bağlı olduğu günümüze kadar elde edilen verilerle gösterilememiştir (75).

P dalgasının ölçümünde çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Kâğıt üzerinde elle ölçüm, yüksek çözünürlüklü bilgisayar ortamında elle ölçüm, yüksek çözünürlüklü dijital ortamda otomatik ölçüm yapılabilir (76). P dalgasının kâğıt üzerinde el ile ölçümlerinde hatanın başlıca nedeni, P dalgalarının düşük başlaması ve genliklerde olan sapma ya da çıkıntılardır. Dilaveris ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hasta ve kontrol grubunda P dalga süreleri ve PDD değerleri bu üç farklı yöntem ile karşılaştırılmış, en düşük hata oranı yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı ortamda elle ölçümde saptanmıştır (76).

Diyabetik çocuklarda kardiyak otonomik fonksiyon testi olarak P dalga süresi, İmamoğlu ve arkadaşları tarafından da incelenmiştir (77). Yapılan çalışmada, diyabetik çocuklarda P dalgasının maksimal ve minimal sürelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu ve diyabetik çocuklarda artmış PDD olduğunu saptamışlar. Diyabetik çocuklarda artmış P dalga süresinin, diğer otonomik fonksiyon testleri kullanılarak belirlenen parasempatik ve sempatik fonksiyon bozukluğundan önce kardiyak elektrofizyolojik heterojeniteyi gösteren objektif ve basit bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (68).

Biz çalışmamızda seçici geri alım inhibitörü Atomoksetinin kısa süreli tedavisi sonrasında supraventriküler aritmi riskinin göstergesi olan PDD'u üzerine etkisini araştırdık. DEHB tedavisinde Atomoksetinin klinik etkinliğinin görülmeye başlandığı 5. hafta sonrasında kontrol çalışmamızı yaptık.

Atomoksetin kullanan çocuklarda EKG parametreleri ile ilgili daha önce de çalışma yapılmıştır fakat henüz P dalga süresi ve PDD ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır. DEHB tanılı çocuklarda Atomoksetin tedavisi sonrası QT dispersiyonu, Sert ve arkadaşları tarafından incelenmiştir (9). 8 ile 14 yaş arasındaki 40 çocuğun alındığı çalışmada; QT dispersiyonunda, 5 haftalık tedavi sonrasında göre anlamlı bir değişikliğin olmadığı görülmüştür (9). 6 ile 15 yaş arasındaki 40 çocuğun alındığı çalışmamızda da benzer şekilde 5 hafta sonrasında supraventriküler aritmi riskini öngörmede kullanılan PDD, Pmin ve Pmax değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğin olmadığı görülmüştür ($P>0,05$). Her iki çalışmada oluşan bu sempatik etkinliğin aritmi riskini artırmadığı görülmüştür.

Atomoksetin özellikle prefrontal kortekste görülmeye başladığı en kısa süreli presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının inhibisyonu ile dopamin ve noradrenalin düzeylerini arttırarak etki göstermektedir (6). Atomoksetinin uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği ile beş yıl süreyle izlenen olgularda Atomoksetin kullanımıyla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olan fakat klinik öneme sahip olmayan kan basıncı artışı belirlenmiştir (42, 43). Fakat bizim çalışmamızda 5 haftalık tedavi sonrasında kan basıncı ve KTA' 1 üzerinde istatistiksel bir artış olmadığı görülmüştür ($P > 0,05$). Bu farklılığın Atomoksetin kullanımının farklı sürede kullanımından kaynaklandığı, uzun süreli takiplerde sonucun değişebileceği düşünüldü.

Sonuç olarak Atomoksetin kullanan DEHB tanılı çocukların supraventriküler aritmi riski taşımadıklarını söyleyebiliriz. Yine de böyle bir kaniya varmak için daha daha uzun süre takip süresi olan çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Tedavisi devam eden araştıma grubumuzun 1 yıl sonrasında tekrar PDD'u değerlendirilebilir.

Ayrıca çalışmamızda P dalga ölçümleri kâğıt üzerinde elle yapılmıştır. Daha önce de bahsedildiği üzere en düşük hata oranı yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı ortamda elle ölçümdür. Bu durum çalışmamızın sonuç güvenilirliğini kısıtlayan bir durumdur.

6.SONUÇ

Atriyum ileti zamanının değişkenliğinin değerlendirilmesinde kullanılan PDD süresi; supraventriküler aritmiyi öngörmeye bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda Atomoksetin kullanan DEHB tanılı çocukların 5. hafta tedavi sonrasında Pmin, Pmax ve PDD değerlerinde bir farklılık saptanmadı. Ayrıca bakılan kan basıncı ve KTA değerlerinde de tedavi sonrası bir fark bulunmadı.

Supraventriküler aritmi gelişme riskinin daha sağlıklı değerlendirilebilmesi için; hastaların daha uzun süre takip edilmesi ayrıca değerlendirmede yanılmayı önleyecek teknolojik cihazlar mevcut ise bu cihazlarla çalışılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. DSM-IV-TR. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin. Washington DC. (ÇeviriEditörü: Köroğlu E), Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 2007; 116-29.
2. Rowland AS, Lesesne CA, Abramowitz AJ. The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a public health view. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2002; 8: 162-70.
3. Spetie L, Arnold EL. Attention Deficit Hyperactivity Disorder, In: Martin A, Fred RW (eds), Lewis's Child and Adolescent Psychiatry, A Comprehensive Textbook, Philadelphia: Williams&Wilkins. 2007; 430-54.
4. Martin N, Scourfield J, McGuffin P. Observer effects and heritability of childhood attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. Br J Psychiatry. 2002; 180: 260-5.
5. Faraone SV, Biederman J, Morley CP, Spencer TJ. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2008; 47: 994-1009.
6. Unni JC Atomoxetine. Indian Pediatrics. 2006; 43(17):603-7.
7. Wernicke JF, Faries D, Girod D, Brown J, Gao H, Kelsey D, Quintana H, Lipetz R. Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. Drug Saf 2003; 26: 729-40.
8. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Camanini C, Valzania C, Corazza I, Martignani C, Zannoli R, Branzi A. P wave dispersion and short-term vs. late atrial fibrillation recurrences after cardioversion. Int J Cardiol. 2005; 101: 355-61.
9. Ahmet Sert, Cem G, Ebru A, Dursun O. Effects of Atomoxetine on cardiovascular functions and on QT dispersion in children with attention deficit hyperactivity disorder. Cambridge University Press. Cardiology in The Young. 2012; 22: 158-16.

10. Ercan ES, Avcı A, Mukaddes NM, Semerci B, Şenol S, Yazgan Y. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Klinik Uygulama Kılavuzu. Türkiye: Janssen-Cilag a Division of Johnson and Johnson. 2008; 158-16
11. Gottlieb MI. The Hyperactive Child. In: MI Gottlieb, Je Williams, editors. Textbook of Developmental Pediatrics. New York: Plenum Medical Book Company. 1987; 495-316
12. Weis M, Weis G. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M, ed. Child and Adolescent Psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2002; 645-70.
13. Graham P. Child Psychiatry. 2nd Ed. New York: Oxford University Press. 1991; 148-57.
14. American Psychiatric Association: Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R). Washington DC: American Psychiatric Association. 1987; 165-85
15. Waslick B, Greenhill L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Wiener J, Dulcan M, editors. Text Book of Child and Adolescent Psychiatry. Washington DC: American Psychiatric Press. 2004; 485-509.
16. Barkley RA. ADHD and The Nature of Self Control. New York: The Guilford Press. 1997; 29-65.
17. Cohen P, Cohen J, Casen S, Brown J. An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence. J Child Psychol Psychiatry. 1993; 34: 851-67.
18. Burd L, Klug MG, Coumbe MJ, Kerbeshian J. Children and adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder: Prevalence and cost of care. J Child Neurol. 2003; 18(8): 555-61.
19. Vasconcelos MM, Werner JJr, Malheiros AF, Lima DF, Santos IS, Barbosa JB. Attention-deficit/hyperactivity disorder prevalence in an inner city elementary school. Arq Neuropsiquiatr. 2003; 61(1): 67-73.
20. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. Med Gen Med. 2006; 8(4): 4-5.
21. Pliszka SR. Non-stimulant treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. CNS Spectr. 2003; 8 (4): 253-8.

22. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Knee D, Tsuang MT. Family genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990; 29: 526–33.
23. Arnold LE, Jensen PS. Attention-deficit disorders. In: HI Kaplan, BJ Sadock, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Baltimore: Williams&Wilkins. 1995; 2295-6.
24. Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996; 35(8): 978-87.
25. Cyr M, Brown CS. Current drug therapy recommendations for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. In: Palmer KJ, ed. *Topics in Pediatric Psychiatry*. Hong Kong: Adis Boks. 2000; 69-79.
26. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol*. 2007; 32(6):631-42.
27. Ercan ES, Aydın C. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. *Ben Hasta Değilim Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarının Psikososyal Yonu*. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri. 1999; 270-84.
28. McGee R, Prior M, Williams S, Smart D, Sison A. The long-term significance of teacher-rated hyperactivity and reading ability in childhood: findings from two longitudinal studies. *J Child Psychol Psychiatry*. 2002; 43(8): 1004-17.
29. Ercan ES, Aydın C. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Özellikleri-Tedavisi Çocuklarda ve Erişkinlerdeki Belirtileri. İstanbul: Gendaş AŞ. 2005; 25-63.
30. Hare WA, Inverso MJ, Yolton RL. Neuropathology of the hyperkinetic child. *J Am Optom Assoc*. 1980; 51(1): 27-30.
31. Canat S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. In: Gulec C, Koroglu E, editors. *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 1980; 1119-31.
32. Elia J, Gulatta C, Rose SR, Mavin B, Rapaport JL. Thyroid function and attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994; 33(2):169-72.

33. Şenol S, Sener, Köroglu E. Genellikle ilk kez bebeklik, çocukluk ya da ergenlik döneminde tanısı konan bozukluklar. Köroglu E (ed). DSM-V Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (4. baskı). Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 2011; 43–149.
34. Şenol S, Şener Ş. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. In: Yuksel N, ed. Ruhsal Hastalıklar. Ankara: Cizgi Tıp Yayınevi. 2001; 747-59.
35. Reich W, Huang H, Tood RD. ADHD Medication Use in a Population-Based Sample of Twins. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 45: 801-7.
36. Toomey SL, Chan E, Ratner JA, Schuster MA. The patient-centered medical home, practice patterns, and functional outcomes for children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Acad Pediatr*. 2011; 11: 500-07.
37. Jensen PS, Arnold LE, Richters JE. A 14 month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56: 1073-86.
38. Şener Ş, Şenol S, Karacan E. Çocukluk ve ergenlik çağı psikofarmakolojisi. In: Yuksel N, ed. Psikofarmakoloji. Ankara: Cizgi Tıp Yayınevi. 2003; 427-61.
39. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Cornes CK, Emslie GJ, Jensen PS, McCracken JI, Swanson JM, Lopez M. The Texas Children Medication algorithm Project: Revision of the algorithm for Pharmacotherapy of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 45(6): 642-57.
40. Everett A.C, Everett S.V. Family Therapy for ADHD. New York: Guilford Press. 1999; 495-65
41. Pliszka S; AACAP Work Group on Quality Issues. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescent with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(7): 894-921.
42. Spencer JT, Kratochvil JC, Sangal RB, Saylor KE, Bailey CE, Dunn DW, Geller DA, Casat CD, Jain R, Furr AJ. Effects of Atomoxetine on growth in children with Attention Deficit/hyperactivity disorder following up to five years of treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006; 17 (5): 689-99.

43. Kratochvil JC, Newcorn JH, Eugene AL, Kitamura Y, Hattori S, Yoneda S, Watanabe S, Kanemoto E. Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005; 44(9):915-24.
44. Svanborg P, Thernlund G, Gustaffson PA, Schacht A, Kadesjö B. (2009 May Epub ahead of print) Atomoxetine improves patient and family coping in attention deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in Swedish children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009; 18(12): 725-35
45. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, Newcorn J, Sallee FR, Sangal RB, Saylor K, West S, Kelsey D, Wernicke J, Trapp NJ, Harder D. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo controlled study. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(11):1896 9.
46. Pringsheim T, Steeves T. Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13; (4): CD007990. doi: 10. 1002/14651858. CD007990. Pub2.
47. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Coghill D, Dancearts M, Rothanberger A. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 13[Suppl 1]: 17- 30.
48. Takahashi M, Takita Y, Yamazaki K, Hayashi T, İckikawa H, Kanbayashi Y, Kodea T, Oki J, Saito K, Allen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of atomoxetine in Japanese children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacology*. 2004; 19: 341-50.
49. AACAP (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry) Uygulama Klavuzu Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescent with Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(7): 894-921.
50. Bangs EM, Wisniewski ST, Polzer J, Buchanan AS, Kelsey DK. Meta- Analysis of suicide related behaviour events in patients treated with atomoxetine. *J Child Adolesc Psychiatry*. 2008; 46 (92): 209-18.

51. Akyüz G, Akdeniz Leblebiciler M, Otonom Sinir Sistemi Anatomisi ve Değerlendirilmesi, Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 2012; 58 (Özel Sayı 1): 1-5.
52. Toledo E. Linear and nonlinear characteristics of the human ECG as markers for cardiovascular functioning. PHD Thesis Tel Aviv University, Israil. 2002; 8: 65-49.
53. Guo YF, Stein P. Circadian rhytm in the cardiovascular system: Considerations in non-invasive electrophysiology. Cardiac Electrophysiol Review. 2002; 6(3): 267-72.
54. Cooke HM, Lynch A. Biorhythms and chronotherapy in cardiovascular disease. Am J Hosp Parm. 1994; 51(20): 2569-80.
55. Dilaveris PE, Farbom P, Batchvarov V, Ghuran A, Malik M. Circadian behaviour of P-wave duration, P-wave area, and PR interval in healthy subjects. Ann Noninvas Electrocardiol. 2001; 6(2):92-7.
56. Molnar J, Zhang F, Weiss J, Ehlert FA, Rosenthal JE. Diurnal pattern of QTc interval: How long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. J Am Coll Cardiol. 1996; 27(1): 76-83.
57. Yetkin E, Senen K, İleri M, Atak R, Topaloğlu S, Ergün K, Yanik A, Tandoğan I, Cehreli S, Duru E, Demirkan D. Diurnal variation of QT dispersion in patients with and without coronary artery disease. Angioiogy. 2001; 52(5):311-6.
58. Uçak D. Kalbin uyarı iletim yolları. Elektrokardiyografi, 7. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2005; 27-30.
59. Uçak D. Elektrokardiyografi derivasyonları ve derivasyon eksenini kavramı. Elektrokardiyografi, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2005; 7: 31-8.
60. Uçak D. Elektriksel potansiyel kaynağı olarak kalp. Elektrokardiyografi, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2005; 7: 47-56.
61. Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. Neurology. 2000; 54: 288-94.
62. Tufek T, Akaya V, Atilgan D, Demirel E, Ozcan M, Guven O, Korkut F. Effect of left atrial size and function on P – wave dispersion. Cilm Cardiol. 2001; 24: 676–80.

- 63.** Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, Gialafos JE, Toutouzas PK. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1998; 135: 733-8.
- 64.** Köse S, Aytemir K, Sade E, Can I, Ozer N, Amasyali B, Aysöyek S, Övünç K, Özmen F, Atalar E, Işık E. Detection of patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P-wave dispersion. *Clin Cardiol.* 2003; 26: 431-4.
- 65.** Dilaveris PE, Gialafos EJ, Chrissos D, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Lazaki E, Gialafos JE. Detection of hypertensive patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by computer-assisted P wave analysis. *J Hypertens.* 1999; 17: 1463-70.
- 66.** Dagli N, Karaca I. Hipertansif olgularda nebivolol tedavisinin P dispersiyonu üzerine etkisi. *Firat Medical Journal.* 2006; 11: 154–9.
- 67.** Dogan A, Ozaydın M, Nazlı C, Ergene O. Impaired LV relaxation affect P wave dispersion *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003; 8 (3): 189–93.
- 68.** Yazici M, Ozdemir K, Altunkeser B. The effect of Diabetes Mellitus on the P – wave Dispersion. *Circ J.* 2007; 71: 880–3.
- 69.** Guyton AC, Hall JE. Rhythmical excitation of the heart. In: Guyton AC, Hall JE (eds). *Textbook of medical physiology*, 11th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders. 2006; 116-22.
- 70.** Park MK, Guntheroth G. Hypertrophy. In: Park MK, Guntheroth G (eds). *How to read pediatric ECGs*, 3rd edition. St Louis: Mosby-Year Book Inc. 1992; 56-74.
- 71.** Olgun H. Orta derecede yuksek rakımda (1850 M-Erzurum) yasayan 7-15 yas arası okul cocuklarında normal elektrokardiyografi standartları. Yan dal uzmanlık tezi, Erzurum: Ataturk Universitesi, Cocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bolumu. 2006; 35-25.
- 72.** Bazett HC. Analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart.* 1999; 7: 353-70.
- 73.** Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Papanikolaou V, Poralis K, Gialafos JE. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000; 23: 352-8.

74. Aytemir K, Ozer N, Atalar E, Sade E, Aksöyek S, Ovünç K, Oto A, Ozmen F, Kes S. P wave dispersion on 12 lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000; 23: 1109-12.
75. Michelucci A, Bagliani G, Colella A Pieragnoli P, Porciani MC, Gensini G, Padeletti L. P wave assessment: state of the art update. *Card Electrophysiol Rev.* 2002; 6(3): 215-20.
76. Dilaveris P, Batchvarov V, Gialafos J, Malik M. Comparison of different methods for manual P wave duration measurement in 12-lead electrocardiograms. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999; 22(10): 1532-8.
77. Imamoglu EY, Oztunc F, Eroglu AG, Onal H, Guzeltas A. Dispersion of the P wave as a test for cardiac autonomic function in diabetic children. *Cardiol Young.* 2008;18: 581–5.